FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N° 745

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

PAR

MONCEAU, ANNE-MARIE, SIMONNE.

Ancienne Interne des Hôpitaux de PARIS

Née le 18 Juillet 1933, LE MANS (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

PAR

MONCEAU, ANNE-MARIE, SIMONNE.

Ancienne Interne des Hôpitaux de PARIS

Née le 18 Juillet 1933, LE MANS (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN . . . . . L. BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

P R O F E S S E U R S

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
ANATOMIE	DELMAS (A.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	DELARUE (J.)
ANESTHESIOLOGIE	BAUMANN (J.)
BIOCHIMIE MEDICALE	JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MEDICALE	FAUVERT (R.)
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE	BERNARD (J.)
EMBRYOLOGIE	GIROUD (A.)
HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE (Leriboisière)	N...
HISTOLOGIE	VERNE (J.)
HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE	JOANNON (P.)
MEDECINE DU TRAVAIL	DESOILLE (H.)
MEDECINE LEGALE	PIEDELIEVRE (R.)
MICROBIOLOGIE (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
PARASITOLOGIE	GALLIARD (H.)

	MM.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	HUGUIER (J.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	LAVIER (G.)
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE	MERKLEN (F.P.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MILLIEZ (P.)
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	TURIAF (J.)
PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES	BOUDIN (G.)
PHARMACOLOGIE	CHEYMOL (J.)
PHYSIOLOGIE	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
PHYSIOLOGIE & PATHOLOGIE OBSTETRICALE	LEPAGE (F.)
PHYSIQUE MEDICALE	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
RADIOLOGIE MEDICALE	DESGREZ (H.)
TECHNIQUE CHIRURGICALE & CHIRURGIE EXPERIMENTALE	N ...
THERAPEUTIQUE	CONTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

BIOCHIMIE MEDICALE	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
BIOLOGIE MEDICALE	BOURLIERE (F.)
EMBRYOLOGIE	TUCHMANN (H.)
HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE	DEPARIS (M.)
PARASITOLOGIE	BRUMPT (L.C.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	LAURENCE (G.)
PHARMACOLOGIE	LEVY (Melle J.)
PHYSIOLOGIE	PARROT (J.)
PHYSIQUE MEDICALE	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

CLINIQUE CARCINOLOGIQUE CHIRURGICALE (Necker)		REDON (H.)
CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (Broussais)		MOUQUIN (M.)
CLINIQUES CHIRURGICALES	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	TENON	OLIVIER (Cl.)

MM.

CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE & ORTHOPEDIQUE	FEVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPEDIQUE & REPARATRICE (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE (Laennec)	MATHEY (J.)
CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pitié)	DECOURT (J.)
CLINIQUE DE GENETIQUE MEDICALE (Enfants Malades)	LAMY (M.)
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
CLINIQUE DES MALADIES CUTANEES & SYPHILITIQUES (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE (Sainte Anne)	DELAY (J.)
CLINIQUE DES MALADIES METABOLIQUES (Necker)	HAMBURGER (J.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG (Broussais)	MARCHAL (G.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
CLINIQUES MEDICALES Boucicaut	LENEGRE (J.)
Broussais	SOULIE (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Laribosière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
CLINIQUE MEDICALE D'HYDROLOGIE THERAPEUTIQUE & CLIMATOLOGIE (Bichat)	DEBRAY (C.)
CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE (Broussais)	GENNES (L. de)
CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE SUCRE & DES MALADIES DE LA NUTRITION (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE (Pitié)	DAVID (M.)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
CLINIQUES OBSTETRICALES Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
CLINIQUE OBSTETRICALE & GYNECOLOGIQUE (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE (Laribosière)	AUBRY (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE & DE PUERICULTURE (Saint Vincent de Paul)	LELONG (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE SOCIALE (Enfants Malades)	MARIE (J.)

	MM.
CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE (Laennec)	BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE MEDICALE ET SOCIALE (Cochin)	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE (Pitié)	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE (Vaugirard)	ROUX-(M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE TOXICOLOGIQUE	GAULTIER (M.)
CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE	PADOVANI (P.)
SEMEIOLOGIE MEDICALE	DOMART (A.)
SEMEIOLOGIE ET CLINIQUE CHIRURGICALE	POILLEUX (F.)
CLINIQUE UROLOGIQUE (Necker)	COUVELAIRE (R.)
HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	TURPIN (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

MEDECINE	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

ANATOMIE	MM. CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Melle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch. MM. ABELANET (R.), BUSSER (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (CH.) M. Conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)
ANESTHESIOLOGIE	KERN (E.), VOURC'H (G.)
BACTERIOLOGIE	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	BAULIEU (Et.) M. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.) DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	M. PLAS (F.)
CARCINOLOGIE	MM. BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	MM.	CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
ELECTRO-RADIOLOGIE	M.	LEDOUX-LEBARD (G.)
HEMATOLOGIE	MM.	BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.) , DUHAMEL (G.)
HISTOLOGIE.	MM.	COUJARD (H.) Pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
HYDROLOGIE	MM.	BESANCON (F.), CORNET (A.)
HYGIENE	MM.	BOYER (J.) Pr. s. ch., BLANCHER (G.),
	Mme	CORRE-HURST (L.)
	M.	SAPIN-JALOUSTRE (H.)
MALADIES INFECTIEUSES	MM.	BASTIN (R.), DUPONT (V.)
MEDECINE LEGALE	MM.	DEROBERT (L.) Pr. s. ch., FOURNIER (E.), GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	M.	ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	M.	PERTUISET (B.)
OBSTETRIQUE	MM.	GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.) LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (G.), THOYER-ROZAT (J.).
OPHTALMOLOGIE	MM.	BREGEAT (P.), DUBOIS (A), SARAUX (H.)
ORTHOPEDIE	MM.	JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	MM.	DEBAIN (J.), PIALOUX (P.),
PARASITOLOGIE	MM.	GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MM.	BARCAT (J.), BINET (J.P.), CAUCHOIX (J.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), PLABEAU (F.), GARBAY (M.), GARNIER (H.), de GAUDART d'ALLAINES (Cl.), GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN (D.) PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE		SCHNEIDER (J.)

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	MM. BENHAMOU (J.P.), BERTHAUX (P.), BOIVIN (P.), CROSNIER (J.),HARTMANN(L.) LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MM. AUSSANNAIRE (M.),BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.),BRISSAUD (H) BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.),CONTAMIN(F.) COURY (C.),ETIENNE (J.P.),FREZAL (J.), FRITEL (D.),HENNEQUET (A.), HIMBERT (E.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.),LESOBRE (R.), MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.)
PEDIATRIE-PUERICULTURE	MM. JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.),LEPERCQ (G.) MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.),POLONOVSKI ROSSIER (A.), VIALATTE (J.) (C.)
PHARMACOLOGIE	MM.BOISSIER (J.), LECHAT (P.),
PHYSIOLOGIE	MM. BARRES (G.), DEJOURS (P.),DURAND (J.) GIRARD, M. Conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.).
PHYSIQUE MEDICALE	MM. CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.) M. Conf. Pr. s. ch., GREMY (F.), M. Conf. MILHAUD (G.), PELLERIN (P.),ROUCAYROL (J. Cl.), TUBIANA (M.), M. Conf.
PNEUMO-PHTISIOLOGIE	MM. KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	M.PICHOT (P.)
PSYCHIATRIE INFANTILE	MM.DENIKER (P.), DUCHE (D.),FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J.)
RHUMATOLOGIE	M. DELBARRE (F.)
STOMATOLOGIE	M. CERNEA (P.) Mme A.CHAPUT, M. Conf. Agr., M. GRELLET
THERAPEUTIQUE	MM. CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.)
UROLOGIE	MM. AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

ANATOMIE	M. J. DEBEYRE
CLINIQUE CHIRURGICALE	MM. ABOULKER (P.) AMELINE (A.) Pr. s. ch., VERNE (J.M.)
CLINIQUE MEDICALE	MM. PERRAULT (M.), RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
CLINIQUE OBSTETRICALE	MM. GRASSET (J.), MAYER (M.)
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	MM. DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	M. MADURO (R.)
CLINIQUE PEDIATRIQUE & PUERICULTURE	M. R. LAPLANE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE	M. H. BARUK
CLINIQUE UROLOGIQUE	M. R. KUSS

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

BACTERIOLOGIE	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE :

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principale	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MAITRE et PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d' Honneur

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette Thèse.

En témoignage de ma très grande admiration
et de mon profond respect

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Pierre GRENET

Médecin des Hôpitaux de PARIS

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très vive reconnaissance pour l'enseignement si vivant qu'il a bien voulu me donner dans son service et pour l'aide et les conseils qu'il m'a toujours prodigués.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques VIALATTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu suivre ce travail avec une bienveillante attention.

En témoignage de ma profonde gratitude et de mon très respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur Henri LESTRADET

Médecin des Hôpitaux de Paris

Dont les conseils m'ont été très précieux au cours de la rédaction de cette thèse.

Je le remercie de m'avoir constamment guidée avec une particulière bienveillance.

A Monsieur le Docteur Pierre SATGÉ

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

A Monsieur le Docteur Jean COLIN

Chef de Laboratoire à la Faculté

A MES MAITRES DE L'HOTEL-DIEU D'ANGERS :

Externat :

Monsieur le Docteur AMSLER

Monsieur le Docteur BIGOT

In Memoriam

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Externat :

Monsieur le Professeur LAURENCE

Monsieur le Docteur CLAISSE

Monsieur le Docteur LAYANI

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Docteur MALLET

Internat :

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur DAVID

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur Agrégé BRISSAUD

Monsieur le Docteur MALLET

Monsieur le Professeur MICHAUX

Monsieur le Professeur Agrégé THIEFFRY

Qu'ils soient assurés de ma très vive
reconnaissance pour l'enseignement
qu'ils ont su me donner.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur Agrégé DUCHÉ
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé FLAVIGNY
Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur ALAGILLE
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur R. BOUCHARD
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur DUGAS
Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur ARTHUIS
Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur LYON
Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur GENTIL
Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur PAUPE
Assistant des Hôpitaux

Madame le Docteur Charlotte MARTIN

En remerciement de l'enseignement
et des conseils qu'ils m'ont prodigués .

INTRODUCTION

La fructosurie essentielle, encore appelée lévulosurie essentielle, est une maladie métabolique rare consistant en un déficit d'utilisation complète du fructose avec excrétion de celui-ci dans l'urine.

Nous avons eu l'occasion d'en observer deux cas lors de notre internat.

- Le cas I a été étudié à l'Hôpital Saint-Louis par le Docteur GRENET et le Docteur LESTRADET ;
- Le cas II a été examiné à la Clinique de Pédiatrie et de puériculture dans le Service du Professeur LELONG, par le Professeur Agrégé VIALATTE et le Docteur SATGE .

Alors qu'un autre trouble héréditaire du métabolisme du fructose, l'intolérance au fructose, a été plus récemment isolé, il nous a paru intéressant, étant donné le contraste entre ces deux maladies, d'envisager, à l'occasion de ces deux nouvelles observations, une revue des cas de fructosurie essentielle antérieurement publiés afin de rappeler les caractéristiques de l'affection sur le plan clinique et biologique ; nous signalerons les éléments qui en permettent le diagnostic précis et nous envisagerons enfin les problèmes posés par ce trouble métabolique particulier.

HISTORIQUE

Après la découverte du pouvoir rotatoire des sucres dans l'urine par BIOT , en 1840, les rapports de ZIMMER et CZAPEK, en 1876, sont les premiers qui signalent la présence d'une substance réductrice, lévogyre, dans les urines d'un malade se plaignant de la soif, d'asthénie et à hérédité diabétique.

En 1887, SELIVANOFF décrit une première réaction spécifique des cétohéxoses. Dès lors il est possible d'affirmer avec certitude l'existence d'une fructosurie sur la réunion des critères suivants :

- substance réductrice,
- fermentation de la levure,
- lévorotation,
- concordance des dosages effectués par les méthodes de réduction et de polarisation,
- obtention d'une lévulosazone,
- réaction de SELIVANOFF positive.

Actuellement, la chromatographie sur papier séparant de façon très précise les différents oses a simplifié ces problèmes d'identification.

Le premier cas de fructosurie pure est celui de SEEGEN, en 1884. Il concerne une suédoise prise pour diabétique et faisant une cure à Carlsbad, dont les urines furent ultérieurement étudiées par KULZ, en 1890, qui, sur les différents critères énumérés plus haut, conclut à la seule présence de lévulose. Un régime amena la disparition de la méliturie.

En 1896, MAY rapporte le cas d'un adolescent de 16 ans atteint d'une myélite aiguë transverse avec cystite, dont les urines contiennent du lévulose et du glucose. Il émet l'hypothèse que, dans la vessie, le glucose est transformé en lévulose du fait de l'alcalinité des urines liée ici à l'infection. Ceci est confirmé par l'observation de KOENIGSFIELD en particulier, où l'absorption de lévulose n'entraîne pas de lévulosurie, où celle de glucose entraîne une glycosurie et lorsque l'urine est rendue alcaline, le lévulose y apparaît. Ces cas incitent à la prudence avant de conclure à l'existence de lévulosurie vraie au cours du diabète et comportent comme corollaire la nécessité d'examiner des urines fraîchement émises.

ROBIN et LABAND, en 1902, à propos d'un cas de lévulosurie non influencée par l'alimentation, étudient la lévulosémie.

La première étude métabolique importante est celle de SCHLESINGER, en 1903. Chez une jeune fille de 15 ans qui accusait une asthénie, des céphalées, une polyurie et une polydipsie , cet auteur identifie le sucre urinaire comme étant du lévulose, note que les urines à jeûn sont dépourvues de sucre, que celui-ci apparaît après apport de fructose et non après apport de glucose. La prise orale de saccharose entraîne une lévulosurie plus importante que l'administration d'une quantité proportionnellement équivalente de fructose pur ; il rapporte les résultats négatifs de la prise orale d'inuline et la non-influence de la phloridzine sur la fructosurie. L'auteur émet l'hypothèse que le trouble dans la fructosurie essentielle est la non-transformation du lévulose en glycogène, probablement au niveau du foie. Le rôle du foie dans le métabolisme du lévulose est suggéré par les expériences d'ISAAC qui, perfusant un foie isolé, montre qu'il transforme le fructose en glucose, et les travaux de SACHS (1899) sur des grenouilles hépatectomisées devenues incapables de métaboliser le lévulose. STRAUSS fit même de la lévulosurie provoquée un test diagnostique d'insuf - fisance hépatique. Il est rapidement noté que dans la fructosurie essentielle, les fonctions hépatiques sont normales, ce qui amène à penser qu'il s'agit d'un trouble isolé du métabolisme du fructose.

En 1904, LEPINE et BOULUD rapportent la première observation française de lévulosurie découverte à l'occasion d'une grossesse chez une femme de 32 ans, sans symptôme particulier. La suppression du saccharose amène la disparition de la méliturie. Tout écart de régime entraîne la réapparition du sucre dans l'urine ; d'une surveillance de 2 ans ½, les auteurs concluent à la bénignité de la maladie.

Antérieurement, Pierre MARIE et ROBINSON avaient présenté, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1897, un rapport : "sur un syndrome clinique et urologique se montrant dans le diabète lévulosurique et caractérisé par un état mélancolique avec insomnie et impuissance", amélioré par un régime, mais l'identification du sucre était insuffisante puisque seuls les pouvoirs rotatoire et réducteur des urines avaient été étudiés.

NEUBAUER, en 1905 , obtient le sucre à l'état cristallisé à partir des urines d'une malade. Après surcharge orale de doses variables de fructose, il retrouve, dans les urines, un pourcentage constant de ce sucre : voisin de 17 % ; ce fait sera confirmé ultérieurement par de nombreux auteurs. NEUBAUER émet l'hypothèse que, chez les fructosuriques, le trouble porte sur une fraction du fructose qui est normalement oxydé directement. Quand un sujet

normal métabolise le fructose, on observe une augmentation de l'élimination de CO_2 qui correspond à 15 % du fructose ingéré et qui dure 3 h. ½ environ, temps correspondant à la durée de la fructosurie.

En 1911, lors d'une enquête portant sur 7726 sujets, ADLER relève :

- 1490 diabétiques soit 19,2 %
- 2 fructosuriques soit 0,13 %
- 2 pentosuriques

Ceci souligne, d'emblée, la rareté de la maladie. Cet auteur rapporte l'observation d'un fructosurique, âgé de 70 ans, dont le trouble fut découvert 25 ans auparavant. Cette longue durée de surveillance lui permet de conclure à la bénignité de l'affection.

En 1922, BARRENSCHEEN publie la première observation de fructosurie familiale, atteignant une jeune fille et son frère.

En 1926, SNAPPER observe que la fructosurie n'est pas modifiée par l'administration d'insuline ; cet élément s'ajoutant à une tolérance au glucose normale, à la non-influence de l'adrénaline sépare nettement la fructosurie du diabète sucré.

En 1929, HEERES et VOS, étudiant le comportement d'une fructosurique lors de l'administration de doses variables de fructose, retrouvent le pourcentage d'élimination urinaire constant, que le fructose soit donné par voie buccale ou par voie veineuse ; le quotient respiratoire ne change pas après charge en fructose, ce qui apporte une confirmation aux hypothèses de NEUBAUER. L'existence d'une fructosurie après absorption d'un gramme de fructose amène à conclure à l'absence de seuil rénal. L'augmentation du sucre sanguin observée après épreuve de charge est dûe , leur semble-t-il, à une augmentation de la lévulosémie.

Les premières études précises de la fructosémie sont celles de ANSCHEL, FISCHER et STEINITZ. Ces auteurs notent le comportement différent de la fructosémie et de la glycémie vraie chez leurs malades lors d'épreuves de charge en fructose, ceci comparé à des sujets normaux, hépatiques ou aux femmes enceintes (V. CREVELD et LADENIUS, STEINITZ).

En 1931, STEINITZ, lors d'une étude très complète chez un malade de 87 ans, observe une chute de la glycémie vraie après fructose, ce qui lui semble traduire un trouble de la conversion du fructose en glucose. Il observe que la fructosémie est légèrement plus élevée dans le sang capillaire ou artériel que dans le

sang veineux. Il discute l'unicité de la fructosurie essentielle et se demande si à côté d'une forme hépatique n'existe pas une forme rénale avec abaissement du seuil.

En 1934, SILVER et REINER suggèrent un déficit hépatique enzymatique. propre.

En 1937, PAISSEAU publie à la Médicale des Hôpitaux de Paris, le seonnd cas français authentique. Il concerne une enfant de 5 ans, dont la méliturie fut découverte 2 ans auparavant à l'occasion d'une polyphagie et polydipsie. Il existe dans ce cas une hépatomégalie légèrement sensible, débordant de deux travers de doigt le rebord costal ; les explorations permettent de conclure à l'existence d'une lévulosurie isolée.

Cette communication inaugure une série de publications françaises : RIVOIRE (1938) : lévulosurie chez une adulte de 40 ans, présentant des névralgies tenaces, et celles de HUBER 1938, DEBRE 1938, HUBER 1939, PAISSEAU 1940, où il s'agit de lévulosuries transitoires.

En 1938, EDHEM, ERDEN et STEINITZ observent chez une malade que la lactacidémie ne s'élève pas après administration de fructose. Ils suggèrent qu'il existe un trouble isolé des cellules hépatiques qui affecte la fraction du fructose qui, normalement, est dégradée en acide lactique et qui correspond environ à 1/5 du lévulose ingéré. Ils cherchent, par ailleurs, à préciser le mode d'élimination rénale du lévulose, concluent à l'absence du seuil, et tentent une thérapeutique par des extraits de foie.

D'une enquête familiale, menée à propos des cas publiés et de 7 nouveaux cas survenus dans 5 familles complètement investiguées, LASKER (1941) conclue qu'il s'agit d'une anomalie transmise selon le mode autosomique récessif.

En 1942, lors d'une revue de la littérature, SACHS retrouve 39 cas de fructosurie essentielle et rapporte 2 observations personnelles. Comme EDHEM, il pense que l'anomalie réside dans la non-transformation de 10 à 20 % du fructose ingéré en acide lactique ; celle-ci pourrait être liée, dit-il, à un défaut enzymatique spécifique dont le siège n'est pas exactement déterminé.

Depuis lors, de nouveaux cas ont été publiés : MARBLE 1947, TRIVETTE 1948, BROMAN 1949, ULGEN 1952, LEVY 1953, LEVINE 1954, LENZNER 1956, CANTONI 1957, ROSENKRANZ 1960, LARON 1961, publications qui ont amené de nouvelles hypothèses pour expliquer le mécanisme de la fructosurie essentielle. ULGEN en particulier attire l'attention sur le rein.

Parallèlement, une meilleure connaissance du métabolisme du fructose et des mécanismes enzymatiques était apportée par de nombreux travaux (CORI SLEIN, HERS, LEUTHRARDT et TESTA. tandis qu'en 1956, CHAMBERS et PRATT, en 1957 FROESCH et PRADER, isolaient sous le nom d'"intolérance héréditaire au fructose" une affection différente de la fructosurie essentielle, tant sur le plan clinique que sur le plan physiopathologique.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

PREMIERE OBSERVATION

- Albert L..., né le 31 Décembre 1958 -

A été examiné pour la première fois le 12 Juin 1961, par le Docteur GRENET et le Docteur LESTRADET.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Les parents sont en bonne santé, d'origine israélite ; ils ne sont pas consanguins. La recherche de sucre dans leurs urines, pratiquée à plusieurs reprises au moyen de clino-réactif, avant et après des repas comportant fruits et sucre, s'est toujours montrée négative. En plus d'Albert, ils ont trois enfants : un garçon et deux filles qui sont en bonne santé. Le sucre a été recherché à plusieurs reprises dans les urines de ces trois enfants , avant et après les repas. Toutes ces recherches ont été négatives.

Dans la famille, plus lointaine, on retrouve des antécédents diabétiques chez une cousine germaine de la mère et chez la grand'mère paternelle.

ANTECEDENTS PERSONNELS :

Grossesse et accouchement normaux.

Poids de naissance : 4,600 k.

Ictère physiologique. Développement staturo-pondéral et psycho-moteur satisfaisant.

Cet enfant a été vacciné contre la diphtérie, tétanos et coqueluche vers l'âge de 16 mois. Les recherches de sucre dans l'urine auraient été négatives à cette époque, mais nous n'avons pas de précision sur la technique employée pour cette recherche.

A l'occasion du rappel de vaccination DTCoq, on découvre une méliturie. Il n'existe aucun malaise lors de l'absorption de fruits.

EXAMEN :

A cette date, 12 Juin 1961, l'enfant est âgé de 2 ans ½ ; il est en bon état général, pèse 15,200 k. pour une taille de 94 cm., il n'existe ni polyurie, ni polydipsie.

L'examen clinique est entièrement normal, le foie déborde légèrement le rebord costal, son bord inférieur est mousse.

L'examen d'urine donne les résultats suivants :

- pouvoir réducteur des urines (FEHLING) 18,50 g/l
- recherche enzymatique de glucose : négatif,
- réaction de BIAL : négative,
- réaction de SELIVANOFF : positive
- osazone caractéristique en genêt.

Ceci permet de conclure qu'il s'agit d'une lévulosurie. La chromatographie des sucres révèle la présence d'une quantité importante de fructose ; il n'existe aucune trace d'autre sucre sur la chromatographie.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les examens complémentaires pratiqués peuvent être classés en plusieurs chapîtres

1.- Etude du métabolisme du glucose :

- glycémie à jeûn : 0,70 g/l
- glycémie à jeûn : 1,05 g/l
- hyperglycémie provoquée par administration de 18 g. de glucose per os :

Temps	Glycémie
0	0,53
30'	0,78
60'	0,75
120'	0,62
180'	0,59
Glycosurie : 0	

L'épreuve est normale.

2.- Explorations hépatiques :

. Bilirubine : 3,5 mg/litre
. Cholestérol total : 2,25 g/litre
estérifié : 1,55 g/litre

$\frac{E}{T}$ = 0,69

Test Thymol : 2 UVBY
Test Kunkel ;13 UVBY

- Electrophorèse : protides sériques totaux : 85 g/l

. albumine : 55 g/l
. globuline : 30 g/l
$\alpha 1$ = 2,5 g/l
$\alpha 2$ = 10,5 g/l
β = 9 g/l
γ = 8,5 g/l

- Epreuve de galactosurie provoquée :

Heure	Volume	Galactose	
		g/litre	g/prélèvement
10 h	30 ml	24,5	0,75
12 h	25 ml	6	0,15
14 h	25 ml	0	0
Total éliminé / 0,90 g.			

Ces explorations permettent de conclure que les fonctions hépatiques sont sensiblement normales.

3.- Explorations diverses :

- N.F.
. globules rouges : 3.820.000
. hémoglobine : 13 g.
. valeur globulaire : 1
. globules blancs : 6.200
. polyneutrophiles : 68 } 70 %
. polyéosinophiles : 2 }
. lymphocytes : 24 } 30 %
. monocytes : 6 }
. morphologie et agglutination des plaquettes : normales

- Ionogramme sanguin :

. Na : 137 mEq
. K : 4,3 mEq
. Cl : 99 mEq

. CO 3H : 20,6 mEq = 46 vol.
. Divers : 13 mEq
. Protides : 16 mEq = 80 g
. urée : 0,25 g.
. hématocrite : 37 %

- Urine :
. albumine : 0
. acétone : 0
. chromatographie des acides aminés : normale

4.- Etude du métabolisme du fructose :

a.- Les urines testées au clino-réactif, donnent à jeûn, des réactions ± 0 et vers 18 à 20 h. : réactions ++.

Comme en témoigne l'examen desurines fait le

	8 juin	9 Juin
8 h	0	0
12 h	+	±
19 h	++	
20 h		++

La lévulosurie est donc uniquement alimentaire.

b.- Injection intraveineuse de fructose :

2,60 g. de fructose ont été injectés par voie veineuse en 2 minutes.

A 9 h.30 , les résultats ont été les suivants :

Sang		Surf.corporelle :0,65m2		
		Fructose g/l	Glucose g/l	Ac. lactique mg %
9 h.30	0	0	0,78	3
	15'	0,60	0,63	8
	30'	0,32	0,54	13
	45'	0,20	0,70	7
10 h.30	60'	0,08	0,84	3
	90'	0,04	0,80	9

Urines : avant l'épreuve : 0 g. de fructose
après l'épreuve :
. 9 h.30 -10 h30 : 32 ml/18,6 g; de fructose/l = 600 mg
. 10 h.30 -11 h30 : 18 ml/12,2 g. de fructose/l = 128 mg

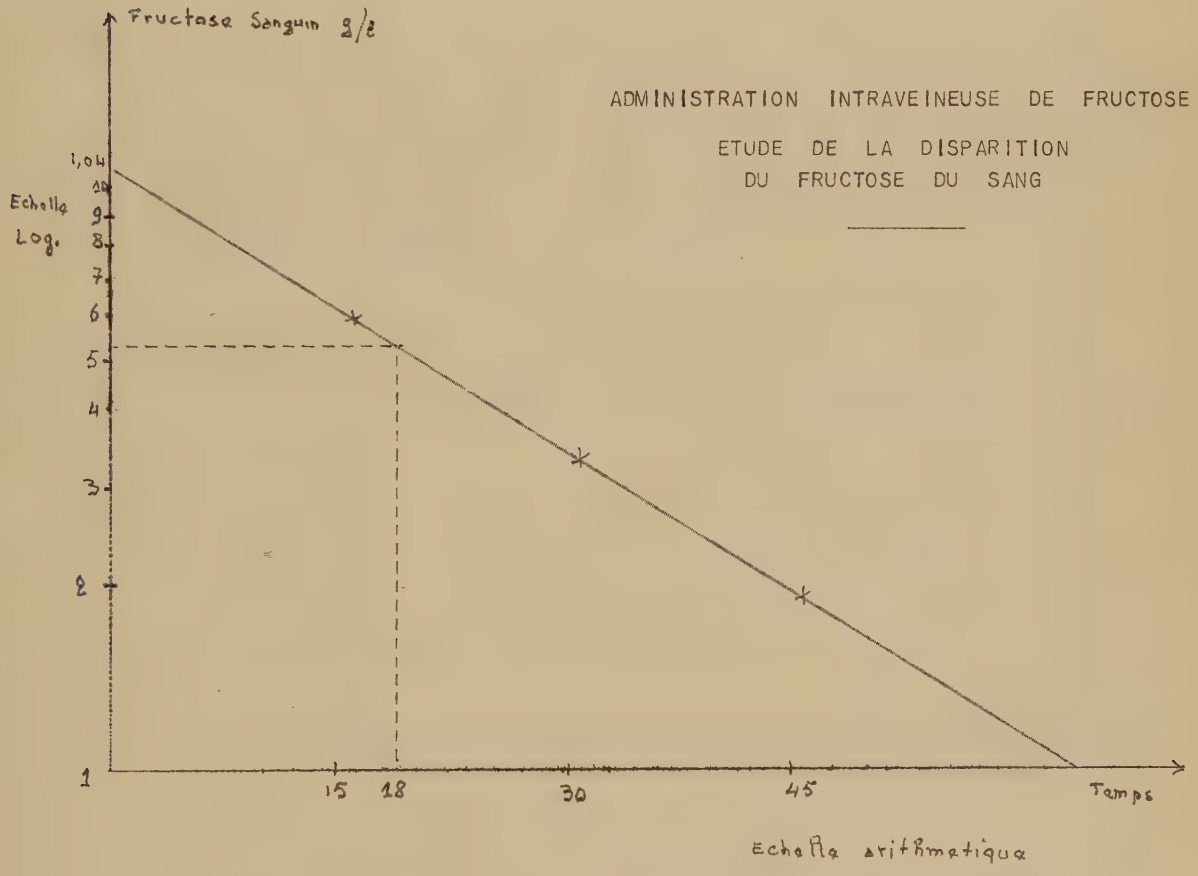
Total éliminé en 2 heures : 818 mg.

Commentaires :

Chez un sujet normal adulte, l'administration de 12,5 g. de fructose (BANERJEE) donne lieu en moyenne à une élimination de 140 mg/24 h.

Ici, pour une dose grossièrement moitié moindre (rapportée à la surface corporelle) l'élimination a été six fois plus forte.

En reportant les chiffres de fructosémie obtenus sur une échelle semi-logarithmique, nous avons étudié la courbe de disparition du fructose du sang et calculé le pourcentage de fructose disparaissant par minute du milieu extra-cellulaire, celui-ci est de 3,85 %.



c.- Absorption de Sorbitol administré en une fois per os à la dose de 9 g. Les résultats sont les suivants :

Fructose dans les urines avant 8 h. : 0 g/l
de 8 à 10 h :28 ml/10,6 g/l = 296 mg
de 10 à 12 h : 85 ml/traces

Le sucre éliminé dans les urines donnait toutes les réactions des céto-héxoses. L'étude de la fermentation n'a pas été faite.

Commentaires :

La transformation de sorbitol en fructose se fait facilement . Par contre, le fructose n'est pas normalement utilisé puisque l'on en trouve une partie importante dans les urines : 296 mg; en 2 heures.

Chez trois enfants normaux, de même âgé, l'administration de sorbitol à doses équivalentes, fonction de la surface corporelle, n'a donné lieu à aucune méliturie.

EVOLUTION :

Cet enfant a été suivi régulièrement en consultation. Il a été vu la dernière fois au mois d'avril 1962. L'examen clinique est entièrement normal. La recherche de sucre, faite par la mère de temps en temps, donne des résultats variables, selon les heures où cette recherche est pratiquée.

EN CONCLUSION :

Fructosurie essentielle, sans symptomatologie clinique.

DEUXIEME OBSERVATION

- Christine G..., née le 21 Décembre 1954 -

A été examinée la première fois le 16 Juillet 1960, à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture (Professeur LELONG) par le Professeur Agrégé VIALATTE et le Docteur SATGE avec la collaboration du Docteur COLIN.

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Il n'existe aucun élément particulier dans les antécédents familiaux. Le père et la mère sont bien portants, leurs urines ont été testées après administration de miel. Chez le père, les résultats ont été négatifs avant et au cours de l'épreuve. Chez la mère, les réactions étaient négatives avant l'épreuve ; au cours de celle-ci, 9,70 g/l de fructose ont été éliminés (cet élément sera discuté ultérieurement).

L'enfant a une soeur de 3 ans en bonne santé, ses urines n'ont pu être examinées.

ANTECEDENTS PERSONNELS :

Grossesse et accouchement à terme, normaux. Poids de naissance : 4,130 k. Développement psycho-moteur et staturo-pondéral normal.

Les parents ont seulement signalé, depuis 1958, l'existance environ deux fois par an, d'épisodes de pâleur du visage, avec vomissements durant une à quelques heures. Ces incidents leur ont semblé être parfois en rapport avec l'absorption de sucre.

C'est le 27 Avril 1960 qu'un examen d'urine pratiqué à l'occasion d'une vaccination révèle l'existence d'une méliturie. Nous n'avons pu préciser si antérieurement des recherches de sucre avaient été pratiquées.

L'examen d'urine montre alors 8,33 g/l de sucre. La glycémie est normale, de même l'hyperglycémie provoquée, et l'enfant est hospitalisée quelques jours pour examens complémentaires.

- Examen le 16 Juillet 1960 :

On est en présence d'une fille de 5 ans ½ en bon état général, pesant 21,400 k. pour une taille de 1,14 m. L'examen clinique est strictement normal, en particulier sur le plan neurologique et digestif.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Les examens complémentaires pratiqués peuvent être divisés en plusieurs chapîtres :

1.- Etude du métabolisme du glucose :

Celui-ci est normal.

. Glycémie à jeûn : 1 g/litre
. hyperglycémie provoquée :

Temps	Glycémie
0	0,80
½ h	1,31
1 h	1,41
1 h ½	1,31
2 h	1,31
3 h	1,04
Glycosurie = 0	

2.- Explorations hépatiques :

. bilirubine : 5 mg/l
. cholestérol total : 2,10 g/l
estérifié : 0,85 g/l

$\frac{E}{T} = 0,40$

. thymol : 2
. kunkel : 1
. Wunderly : +
. protides : 70 g/l

3.- Explorations complémentaires :

. N.F. : normale
. urines : albumine = 0

- Ionogramme sanguin :

  . Na : 3,20 = 139 mEq
  . K : 149 = 3,6 mEq
  . Cl : 3,5 = 98 mEq
  . RA : 54 volumes = 24,5 mEq
  . protides : 81 g.= 19,6 mEq
  . hématocrite : 43
  . urée sanguine : 0,40 g.

- âge osseux : normal

- âge dentaire : avance de 6 mois.

4.- Etude du métabolisme du fructose :

a.- Identification du sucre dans l'urine :

. pouvoir rotatoire
. réaction de SELIVANOFF positive
. négativité du test à la glucose-oxydase
. chromatographie

affirment qu'il s'agit de lévulose.

b.- Fractionnement des urines de 24 heures :

Echantillons	heure	Volume	g/l	g/échantillon
1	10h30	59 ml	12,85	0,76
2	13h	45 ml	15,85	0,71
3	17h	67 ml	44,45	2,98
4	19h30	46 ml	55,05	2,53
5	24h	68 ml	35	2,38
6	5h	55 ml	0	0

Donc, la lévulosurie est variable, fonction de l'horaire et de la composition des repas.

c.- Epreuve de charge en fructose.

=celle-ci a été réalisée par administration per os de 30 g. de fructose en une fois.

Les résultats ont été les suivants :

Sang	Glucose vrai (glucose-oxydase) g/l	Sucres totaux (Hagedorn-Jansen) g/l	Acide lactique mg/l
9 h (avant)	0,72	0,97	130
9 h30	0,65	1,77	165
10 h	0,57	1,86	170
10h30	0,70	1,13	165
11 h	0,71	2,30	180
12 h	0,88	2,36	175

Parallèlement, on a observé dans les urines :

Urines Echantillons	Volume	Albumine	Acétone	Lévulose g/l	Lévulose g/échant.
7 h - 9 h	45cc	0	0	0	0
9 h - 10h30	120cc	0	0	0	0
10h30 - 12 h	38cc	0	0	23,3	0,88
12 h - 15 h	54cc			23,3	2,25
15 h - 17 h	150cc			10	1,50
17 h - 21 h	90cc			0	0

Il est à noter, qu'au cours de l'épreuve, l'enfant n'a présenté aucun malaise, pas de sueurs ; elle est restée vive. 90 minutes après le début de l'épreuve, elle réclame à manger, ceci jusqu'à 12 heures.

Commentaires :

Cette épreuve met en évidence :

- une chute discrète de la glycémie de 0,72, chiffre de départ, à 0,57 à la 60ème minute ;
- une augmentation du sucre total sanguin, qui est vraisemblablement en rapport avec une augmentation de la fructosémie ;
- une absence d'élévation significative de l'acide lactique ;

Dans les urines, la fructosurie a été assez prolongée puisqu'elle est encore notable 6 heures après l'absorption du fructose.

La quantité de fructose éliminée est de 4,63 g. ce qui correspond environ à 15 % de la quantité de fructose ingérée.

= une seconde épreuve a été réalisée par administration per os de 50 g. de fructose en une fois.

Les résultats ont été les suivants :

Sang					
Echantillons	Glucose g/l	Fructose g/l	Corps réduct. totaux (FOLIN)	P mg/l	K mg/l
avant	0,75	0,08	1,15	48	204
30'	0,70	0,48	1,50	49	152
60'	0,70	0,57	1,57	52	168
90'	0,73	0,53	1,50	50	178
120'	0,80	0,53	1,60	51	189
180'	0,80	0,68	1,55	48	178

Urines					
Echantillons	Volume	K g/l	sucre g/l	P g/l	acétone
avant fructose	44 ml	6,94	0	0,90	±
0 à 90' après	42 "	3,61	+++ 29,40	0,50	±
90 à 180' après	32 "	2,31	+++ 41,65	0,65	+
3 à 24 h après	200 "	3,80	+++ 21,80	1	0

Commentaires :

Cette épreuve de charge, réalisée sans incident, objective une élévation importante de la fructosémie encore nette à la 180ème minute ;

- le phosphore inorganique ne subit pas de modifications significatives.

Dans les urines : la fructosurie, déjà nette à la 90ème minute, se poursuit au-delà de la 180ème minute. La quantité totale de fructose éliminée durant l'épreuve est de 6,92 g. soit environ 14 % de la quantité administrée.

EVOLUTION :

Cette enfant a été revue en Juillet 1960 , alors âgée de 6 ans ; elle pèse 23,500 k. mesure 120 cm. L'examen clinique est entièrement normal. Elle n'a pas présenté à nouveau les malaises signalés en 1958. La fructosurie persiste lors de l'apport alimentaire de fructose.

EN CONCLUSION :

Frustosurie essentielle, découverte lors d'un examen systématique d'urine.

ETUDE CLINIQUE

A partir de ces deux observations personnelles et des cas antérieurement publiés, il est possible de préciser le tableau clinique de la fructosurie essentielle. Nous avons relevé, dans la littérature, 65 cas de fructosurie essentielle authentique. Nous n'avons pas retenu un certain nombre de rapports :

1.- Ceux où les éléments présentés semblent insuffisants pour affirmer le diagnostic :

. Pierre MARIE et ROBINSON, 1897
. SOISALO, 1933 (cas 2) (fructosurie non certaine chez la fille du cas 1)

2.- Ceux où fructosurie et glycosurie sont associées :

. ZIMMER, 1876,
. MAY, 1896,
. LYON, 1903,
. NEUBAUER, 1905 (cas 2),
. KOENINGSFELD, 1909,
. ADLER, 1911 (cas 2),
. MARBLE et SMITH, 1936 (cas 2) - (légère fructosurie associée à un diabète : décédé 2 ans plus tard, de cirrhose du foie.)

3.- Ceux où . soit des éléments particuliers,
. soit l'évolution

éloignent l'observation du tableau habituel de la fructosurie essentielle :

. ROSIN et LABAND, 1902 : fructosurie non influencée par l'alimentation.

. VON MORACSEWSKI 1907 (cas 1) : fructosurie découverte par hasard et disparue définitivement après quelques jours de diète sévère.

. HUBER, LIEVRE, 1938 : lévulosurie observée chez une fille de 6 ans, traités pour chorée. Un rapport de 1939 signale que la lévulosurie a disparu en quelques semaines.

. HUBER, LIEVRE 1939 : lévulosurie très brève chez un garçon de 10 ans.

. DEBRE, JULIEN MARIE, 1938 : lévulosurie transitoire (10 jours) observée chez un nourrisson nourri au lait condensé sucré et atteint d'une pyodermite.

. PAISSEAU, Mme BUCHMANN, 1940 : lévulosurie chez un garçon de 11 ans, hérédosyphilitique. Disparition après traitement par le Sulfarsénol.

Tous ces cas ont été omis de l'étude présente. Nos deux cas personnels amènent le total des cas publiés à 67.

INCIDENCE

La fructosurie essentielle est une maladie rare. Le petit nombre des cas publiés ne rend peut-être pas parfaitement compte de la fréquence réelle de l'affection. Mais des examens de larges groupes se sont révélés le plus souvent décevants :

- SEEGEN ne trouve pas de lévulosurie sur mille diabétiques étudiés.

- ADLER dépiste 2 fructosuriques sur 7.726 sujets soit 0,13 % alors que lors de la même enquête, il découvre 1.490 diabétiques = 19,2 % et 2 pentosuriques.

- MARBLE et SMITH (1947) sur une série de 29.900 sujets avec méliturie notent 9 pentosuriques et 4 fructosuriques.

- LASKER (1941) étudie 3.030 étudiants sans trouver de fructosurie, il estime l'incidence générale à 1 sur 130.000 individus.

Quelques auteurs ont observé personnellement plusieurs cas n'appartenant pas à la même famille :

. SOISALO : 2 cas
. SILVER & REINER : 4 "
. STEINITZ : 2 "
. LASKER : 4 "
. MARBLE : 3 "
. ULGEN : 3 "
. Nous-mêmes : 2 "

Plusieurs remarques sont nécessaires :

- Il est possible que quelques cas soient méconnus du fait d'un examen d'urine fait à jeûn, puisque les fructosuriques n'urinent pas de fructose quand ils n'en reçoivent pas dans leur alimentation .

- L'examen systématique des urines par le papier réactif glucose-oxydase ne permet pas de dépister le fructose.

AGE

La fructosurie essentielle peut s'observer à tout âge.

- 24 observations publiées concernent des enfants (jusqu'à 15 ans inclus) , auxquelles il faut ajouter nos deux observations personnelles où la découverte fut faite à 2 ans ½ et 5 ans ½.

- 19 publications concernent des adultes de moins de 25 ans. Il n'est pas rare que la fructosurie soit découverte plus tardivement, même parfois à un âge avancé tel le malade de STEINITZ âgé de 87 ans.

La date de découverte est parfois précoce : troisième année dans le cas de FISCHER, LINNEWEH, STEINITZ, CANTONI.

Le cas le plus jeune est celui de TRIVETTE, où la fructosurie fut reconnue chez une fillette de 8 mois.

L'âge de découverte est fonction :

- des symptômes cliniques éventuels ;
- de la date d'un examen systématique d'urine que celui-ci soit justifié par la survenue d'une affection intercurrente ou qu'il soit pratiqué lors de la découverte d'une fructosurie chez un frère ou une soeur (cas de TRIVETTE en particulier).

Il faut remarquer que l'âge auquel les auteurs ont observé leur malade ne correspond pas toujours à l'âge de dépistage de la méliturie. Celle-ci a parfois été reconnue antérieurement et sa nature exacte méconnue. Tel le malade de PAISSEAU où, à l'âge de trois ans, la présence de sucre dans l'urine avait été notée. Plus nette est encore l'observation de JACOBSEN qui concerne un enfant de 14 ans où la méliturie est remarquée à l'âge de 2 ans ½ lors d'une amygdalectomie, confirmée ultérieurement par de nombreux

examens. Il fut considéré comme diabétique, reçut un traitement insulinique avant que l'auteur précise la nature exacte du sucre en cause.

Dans la plupart des rapports, il n'est pas signalé si antérieurement à l'observation publiée, des examens d'urine avaient été pratiqués, dans quelles conditions et quels en avaient été les résultats.

SEXE

La distribution est presque égale dans les deux sexes :

- 31 femelles
- 34 mâles
- 2 sexes non précisés.

REPARTITION

Les cas observés sont largement répartis en Europe, relativement peu de cas ont été observés aux Etats-Unis.

Il est à noter que parmi les 47 sujets réunis par LASKER, en 1941, 6 sont d'origine russe. De plus, il existe une proportion élevée d'Israélites constituant 23 des 67 cas rapportés (Inclus notre cas 1).

A partir des cas de la littérature, en ne tenant compte que de ceux où des renseignements suffisants furent donnés sur les différents membres de la famille, et d'une étude complète de 5 familles, personnellement testées, LASKER conclut qu'il s'agit d'une anomalie héréditaire transmise par un gène récessif autusomique.

CARACTERE FAMALIAL ET HEREDITAIRE :

Ses arguments sont les suivants :

1.- Parmi les 19 familles retenues comme utilisables , 10 fois une fructosurie est observée chez plus d'un des enfants.

Dans 15 familles où des informations sur le nombre total des frères et soeurs sont données, 40 frères et soeurs des cas originaux furent testés et 7 d'entre eux furent trouvés être fructosuriques.

CAS FAMILIAUX DE FRUCTOSURIE (14)

Auteur	Cas original	Frères & soeurs		
		Fructosurique	non fructosurique	contesté
BARRENSCHEEN	F	M	5	0
STEINBERG	M	FF	0	0
SILVER REINER	M	M	7	0
	M	M	?	?
BLATHERWICK	F	M	1	0
STEINITZ	M	M	0	0
JACOBSEN	M	M	0	1
LASKER	M	M	0	3
	M	M	2	0
	M	M	3	3
SACHS	M	M	?	?
MARBLE	M	F	?	?
TRIVETTE	M	F	0	1
CANTONI	M	M	0	0

TABLEAU I

2.- Les parents des malades lorsqu'ils furent testés, ont été trouvés négatifs.

Seulement, 3 enfants ont été testés et ont été négatifs.

3.- Dans son étude personnelle de 5 familles comportant un ou plusieurs fructosuriques existe 4 fois la notion d'une consanguinité de degré variable.

Cet élément n'avait été signalé que dans 2 observations antérieures (SNAPPER, JACOBSEN).

Depuis lors de nouveaux cas de fructosurie familiale ont été observés.
(SACHS, MARBLE, TRIVETTE, CANTONI).

Il existe toutefois un nombre important de cas isolés, encore faut-il remarquer que le nombre de frères et soeurs n'est pas toujours précisé , qu'ils n'ont pas toujours été testés, et qu'il s'agit souvent de fratrie réduite. De plus, il n'est pas toujours noté si la notion d'une consanguinité a été recherchée.

Dans notre observation I :

- Il n'existe aucun lien de consanguinité entre les deux parents ; tous les frères et soeurs, c'est-à-dire : 1 frère et 2 soeurs ont été testés et sont négatifs ; les parents également.

Dans notre observation II :

- Les parents ne sont pas consanguins.
- 1 soeur de 3 ans n'a pas été testée.
- la mère, après ingestion de miel, présente une fructosurie notable. Cet élément est tout-à-fait inhabituel. Toutefois, lors de l'analyse de la littérature, nous avons retrouvé un fait comparable, la fille du cas I de SOISALO semble présenter également une fructosurie. Mais , de l'avis même de l'auteur, l'absence d'identification certaine du sucre urinaire et d'explorations complémentaires ne permet pas de conclure à l'authenticité de ce cas. Il est permis de se demander s'il ne s'agirait pas, dans ces cas, de la rencontre d'une mère homozygote et d'une père hétérozygote

ANTECEDENTS

Le seul élément notable est la relative fréquence de diabète sucré dans les familles de fructosuriques. Ceci a été relevé dans 14 familles sur les 53 familles où les 67 cas ont été étudiés. (tableau II)(y compris notre cas I).

Toutefois, la notion de diabète est, le plus souvent, obtenue par le seul interrogatoire et il est permis de se demander si ce diagnostic fut toujours exact.

CLINIQUE

La fructosurie essentielle ne présente aucune symptomatologie clinique particulière. Les seuls signes qui peuvent parfois attirer l'attention sont l'existence d'une polydipsie, boulimie ou polyurie

qui conduisent naturellement à un examen d'urine et à la découverte d'une méliturie, dont il restera à préciser la nature , cette éventualité a été retrouvée 10 fois dans la littérature (voir tableau III des cas publiés).

Il n'existe aucun signe propre à la fructosurie et qui permettrait d'en envisager le diagnostic sur le plan clinique. Cette latence totale explique que les circonstances de découverte soient extrêmement variées, fonction de l'élément qui incite à pratiquer un examen d'urine, qu'il s'agisse d'une vaccination, d'une scarlatine, d'un contrat d'assurance ; nos cas furent dépistés tous les deux à l'occasion d'une vaccination.

Nous avons relevé dans la littérature un certain nombre de manifestations douloureuses (lombalgies, douleurs brachiales, dentaires, musculaires). IL manque la plupart du temps des éléments qui permettraient d'en préciser la nature exacte. Toutefois, deux observations nous ont semblé particulièrement intéressantes.

- Celle de HEERES et VOS, - où l'existence de lombalgies associées à une polyurie et polydipsie amène à découvrir une substance réductrice dans l'urine. Sous régime de restriction sucrée, les lombalgies disparurent.

- Surtout l'observation de RIVOIRE, qui concerne une femme qui, à l'âge de 30 ans, se plaint de névralgies multiples, en particulier de douleurs oculaires brachiales résistant à tout traitement. Un examen d'urine conclut lévulosurie. Un régime anti-diabétique strict amène une disparition quasi-totale du sucre urinaire et, au bout de 6 mois, une guérison des douleurs. La reprise d'une alimentation normale voit réapparaître la lévulosurie et les douleurs brachiales. Elle suit de façon inconstante son régime et l'abandonne. Puis, à l'âge de 40 ans, cette femme accuse des douleurs dentaires diffuses, extrêmement vives. Un régime sans lévulose améliore ces névralgies comme il avait fait disparaître précédemment les douleurs brachiales.

Dans quelques observations, une hépatomégalie discrète est signalée. Ce fait est noté en particulier dans les trois cas de STEINBERG et ELBERG. PAISSEAU signale un gros foie légèrement sensible débordant de 2 travers de doigt le rebord costal.

Dans notre observation N° 1, le foie a été trouvé légèrement gros, mais de façon transitoire.

PRESENCE DU DIABETE SUCRE

DANS LES FAMILLES DE FRUCTOSURIQUES (14)

Auteur	Sujets diabétiques
SEEGEN	mère
ADLER	frère
BARRENSCHEEN	frère du grand-père
	père
	oncle
STEINBERG	frère de l'arrière grand-père
	grand oncle
	cousin, cousine du grand-père
	père - oncle
SNAPPER	grand-père maternel et grand'mère paternelle (frère et soeur)
	frère et soeur des grands-parents
SILVER REINER (cas 1)	oncle maternel
(cas 3)	oncle paternel
SACHS	cousine paternelle et ses 2 enfants
MARBLE	histoire familiale de méliturie dans 3 cas sur 4
LENZNER	mère
	grand'mère maternelle
CANTONI	grand-père maternel
Cas personnels	cousine germaine de la mère
(obs.1)	grand'mère paternelle

TABLEAU II

Ces faits sont donc très rares. Il est à remarquer que, dans le cas d'EDHEM, l'hépatomégalie a bien réagi au traitement anti-syphilitique sans que la lévulosurie soit modifiée.

Un des malades de JACOBSEN souffrait d'épisodes de vomissements accompagnés de sensation de faim.

Dans notre observation II les parents ont signalé qu'environ 2 fois par an, entre 4 et 6 ans, leur enfant présentait un état lipothymique avec pâleur du visage et vomissements durant quelques heures. Ces faits leur ont paru être en rapport avec l'ingestion de quantité importante de sucre. Depuis 18 mois, il n'a pas été observé d'épisodes identiques et lors de l'épreuve de charge au fructose, nous n'avons pas noté d'incidents semblables.

EVOLUTION - PRONOSTIC

Le pronostic de l'affection est excellent. Quelques cas ont été suivis pendant plusieurs années sans que soient observés quelques incidents particuliers. Dans le cas de ADLER, la surveillance fut de 25 ans. Plusieurs cas ont été suivis pendant 12 ans, d'autres 5 et 3 ans, ce qui permet d'affirmer la permanence du trouble métabolique. Il n'a jamais été noté d'affection dégénérative particulière, ni d'évolution vers un diabète. Aucune restriction alimentaire ne semble nécessaire.

67 CAS DE FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

Auteurs	Année	Sexe	Age en Année	Polyurie Polydipsie Polyphagie	Manifestations rhumatismales	Hépatomégalie	Particularités
SEEGEN	1884	F	46	+	-	-	-
SCHLESINGER	1903	F	15	+	-	-	-
BRODERSEN	1903	F	36	-	-	-	-
LEPINE - BOULUD	1904	F	32	-	-	-	Découverte à l'occasion d'une grossesse. 1 fausse couche, puis 1 enfant mort-né
NEUBAUER	1905	M	30	+	-	-	-
VON MORACZEWSKI	1907	M	18	-	-	-	-
ADLER	1911	F	70	+	+	+	Dépistage à 48 ans suivi 25 ans
STROUSE. FRIEDMAN	1912	M	16	-	-	-	S. nerveux et endocriniens
BARRENSCHEEN	1922	1) F	22	-	+	-	Dépistée à 17 ans
		2) M	?	-	-	-	Frère de (1)
STEINBERG-ELBERG	1925	1) F	21	-	+	+	frères et soeurs suivis 3 ans
		2) F	30	-	+	+	
		3) M	34	-	+	+	
SNAPPER	1926	F	18	-	+	-	Parents cousins germains
HEERES. VOS	1929	F	23	+	+	-	Sucre + à 20 ans Lombalgies amélioré par régime
ANSCHEL	1930	F	27	+	-	-	
FISCHER	1931	F	2 ½	-	-	-	Sucre + à 18 mois
STEINITZ	1931	M	87	-	-	-	Parkinson suivi 2 ans
SOISALO	1933	1) F	30	+	-	-	Fille 6 ans : suspicion de fructosurie
		2) F	19	-	-	-	

Auteurs	Année	Sexe	Age en année	Polyurie Polydipsie Polyphagie	Manifestations rhumatismales	Hépatomégalie	Particularités
ILVER REINER	1934	1) M	22	-	-	-	Dépistage ; Assurance
		2) M	12	-	-	-	Frère de (1)
		3) F	17	-	-	-	-
		4) M	-				
		5) M	-				4 - 5 : frères
		6)	-				-
NNEWEH	1936	F	2 ½	-	-	-	-
TON	1936	M	47	-	-	-	Découverte à 35 ans
N LOOKEREN	1936	M	6 ½				cité par SACHS
TER	1936	F	7 ½	-	-	-	Découverte lors d'1 scarlatine
RBLE SMITH	1936	M	20	-	-	-	Dépistage : assurance
ISSEAU	1937	M	5	+	-	+	sucre + à 3 ans
ATHERWICK	1938	1) F	28				cité par SACHS
		2) M	24	-	-	-	frère de (1)
HEM	1938	F	22	-	-	+	Sucre + à 10 ans Hépatomégalie influençable par traitement antisyphilitique
VOINE	1938	F	40	-	+	-	douleurs améliorées par le régime Surveillance de 10 ans
TEINITZ	1939	1) M	9	-	-	-	
		2) M	4	-	-	-	frère de (1)
ACOBSEN	1940	1) M	14	-	-	-	sucre + à 2 ans ½ (Amyg-
		2) M	20	-	-	-	Frère de(1) dalectomie
ASKER	1941	1) M	49	-	-	-	-
		2) M	45	-	-	-	Frère de (1)
		3) M	18	-	-	-	-
		4) M	8	-	-	-	Frère de (3)
		5) F	22	-	-	-	-
		6) M	35	-	-	-	
		7) M	37	-	-	-	Frère de (6)
ACHS	1942	1) M	7	-	-	-	dépistage lors d'un
		2) M	9	-	-	-	Frère de (1) R.A.A.

Auteurs	Année	Sexe	Age en année	Polyurie Polydipsie Polyphagie	Manifestations rhumatismales	Hépatomégalie	Particularités
RBLE	1947	1) M	24	-	-	-	Sucre + à 3ans 7 m.
		2) F	23	-	-	-	Soeur de (1)
		3) F	15	+	-	-	Sucre + à 1an 3 m.
IVETTE	1948	1) M	8	-	-	-	Examen systématique
		2) F	15 m.	-	-	-	soeur de (1) dépistage à 8 mois
OMAN	1949	F	8	-	-	-	-
GEN	1952	1) F	24	-	-	-	-
		2) M	3	-	-	-	-
		3) F	7	-	-	-	-
VY	1953	-	5	-	-	-	-
VINE	1954	F	35	-	-	-	Sucre + à 8 ans
NZER	1956	M	20	-	-	-	-
NTONI	1957	1) M	3,7	+	-	-	-
		2) M	2	-	-	-	frère de (1)
SENKRANZ	1960	F	13	-	-	-	découverte antérieure sucre +
RON	1961	F	11,5	-	-	-	dépistage lors d'un R.A.A.
s Personnels	1962	1) M	2,5	-	-	-	-
		2) F	5,5	-	-	-	mère = sucre + après miel

DONNÉES BIOLOGIQUES

Les examens complémentaires sont capitaux. Ce sont eux qui permettent de porter le diagnostic de fructosurie essentielle.

I.- EPREUVES STATIQUES

A.- L'IDENTIFICATION DU FRUCTOSE DANS L'URINE

Elle se fait en plusieurs temps :

1.- Mise en évidence d'un ose dans les urines par le procédé de FEHLING, de BENEDICT, clino-réactif, clinitest.

2.- Dans un deuxième temps, la négativité du test à la glucose-oxydase précise qu'il ne s'agit pas de glucose ; cette réaction peut être faite rapidement au lit du malade (clinistix).

3.- Un ensemble de réactions chimiques affirment, par leur réunion, qu'il s'agit de fructose :

- fermentation de la levure de bière,
  - . le fructose est fermentescible,
  - . le galactose et les pentoses ne le sont pas.
- osazone en gênet, différente de celle du galactose et des pentoses ;
- pouvoir rotatoire à gauche, commun aux pentoses, acide B oxyburique et aux dérivés glycuroniques ;
- réaction de SELIVANOFF : en présence d'acide chlorhydrique et de résorcinol, une solution contenant du fructose portée au bain-marie forme un précipité rouge qui se dissout dans l'alcool. Cette réaction est commune aux autres cétoses.

La chromatographie sur papier unidimensionnelle a relayé au second plan ces méthodes chimiques. Elle permet une identification précise des différents sucres même à de faibles concentrations.

B.- CONDITIONS DE MISE EN ÉVIDENCE DE LA FRUCTOSURIE

DANS LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE.

- les urines à jeûn ne contiennent pas de fructose ;

- le fractionnement des urines de 24 h. précise que c'est seulement après les repas contenant du sucre que le fructose apparaît (ceci est net dans nos 2 observations) ;

- un régime sans fructose amène une disparition du sucre urinaire ;

- le test de LASKER constitue une méthode pratique de recueil fractionné d'urine :

  . le soir, avant le test : repas sans fructose,
  . le lendemain : petit déjeuner sans sucre -

    - vider la vessie (échantillon n° 1) et absorption de 50 g. de glucose dans l'eau. Recueil d'urine 90 minutes plus tard (n° 2).

  . le jour suivant, même procédé mais 50 g. de saccharose sont donnés à la place du glucose. Recueil d'urine (n° 3) et 90 minutes plus tard (n° 4).

  Dans les cas de fructosurie essentielle, les échantillons n° 1, 2, 3 ne contiennent pas de sucre. L'échantillon n° 4 contient du fructose.

Ces différents procédés mettent en évidence l'influence de l'apport alimentaire de fructose sur la fructosurie.

II.- EPREUVES DE CHARGE

Celles-ci permettent de saisir un certain nombre de modifications urinaires et sanguines caractéristiques. Elles aident à une meilleure compréhension de l'affection.

1.- EPREUVES DE CHARGE AU FRUCTOSE PAR VOIE ORALE

a.- TECHNIQUE :

Les doses utilisées varient selon les auteurs, allant de 1 à 100 g. Il semble préférable d'employer une dose d'environ 1 g/kg de poids ou de 50 g. par m2 de surface corporelle (proposé par FROESCH).

Le sujet étant à jeûn depuis la veille, reçoit cette dose en une seule fois.

On recueille les urines avant l'épreuve et durant les 3 à 4 heures suivantes.

Des échantillons de sang sont prélevés avant l'épreuve et à intervalles réguliers (toutes les 15 minutes ou 30') pour dosage :

- des sucres totaux,
- du glucose,
- du fructose,
- acide lactique,
- phosphore inorganique.

b.- RESULTATS CHEZ LES SUJETS NORMAUX :

- Dans les urines : dans les trois heures qui suivent l'ingestion, l'excrétion est nulle ou très minime, d'environ 1 % de la quantité administrée

- Dans le sang : la fructosémie atteint un taux maximum entre les 40ème et 60ème minutes après l'absorption. Ce taux est en moyenne de 10 mg. % Il ne dépasse jamais 20 mg. % Il y fait suite une chute rapide en 60 à 90' après l'ingestion, puis retour à zéro en 2 ou 3 heures.

  - On observe parfois une chute de la glycémie vraie maximum vers la quarantième minute (ROSENKRANZ) ou plus tardive. Cette chute est généralement inférieure à 20 mg %. Elle peut être plus profonde (ULGEN). La glycémie remonte ensuite lentement à son point de départ pour s'y maintenir.

  - le taux des sucres totaux varie peu. Si une légère baisse a parfois été notée (ULGEN), une augmentation discrète semble plus fréquante.

  - le phosphore inorganique s'abaisse de façon plus importante que lors d'une charge égale de glucose, mais ceci est surtout net lors de l'épreuve intra-veineuse.

  - on observe une augmentation du taux de l'acide lactique. Après 60 minutes, il se produit une hausse de 82 % par rapport au chiffre initial avec chute au-dessous de ce chiffre après 2 ou 3 heures (EDHEM, SACHS).

  - enfin, on note une augmentation du quotient respiratoire (HEERES et VOS : QR = 0,71 avant la charge de fructose, il égale 0,95 après la charge).

c.- RESULTATS DANS LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE :

Il n'est observé, au cours du test, aucune manifestation clinique.

-Dans le sang :

- On note une élévation de la fructosémie. Celle-ci nulle à jeûn (sauf cas de LENZNER où elle est à 40 mg.% à jeûn) s'élève rapidement à un chiffre très élevé : 42, 55, 64 et même 93 mg. % (ROSENKRANZ) et 122 mg. % (LENZNER). Ce maximum est généralement atteint en 1 h., plus rarement en 30' et 120' après l'ingestion. Puis, le chiffre baisse très lentement. Au bout de trois heures , on observe encore une fructosémie de l'ordre de 12-16 mg. % , parfois plus élevée (40 mg. % : FISCHER, 50 mg. % : STEINITZ). Après 4 ou 5 heures seules persistent quelques traces de fructose dans le sang.

La courbe de fructosémie est donc plus longue et plus élevée que chez les sujets normaux.

- On observe une chute de la glycémie vraie. Celle-ci déjà importante en 30' , est maximum entre la 30ème et la 60ème minute alors que la lévulosémie a atteint son chiffre le plus haut. Elle est rarement plus tardive (EDHEM à la 2ème heure : 44 mg. %). Cette chute de la glycémie peut être modérée, à peine plus nette que chez le sujet normal. Elle est parfois importante (glucose vrai à 67 mg. % : ROSENKRANZ et à 60 mg. % : SILVER et REINER). Puis, la glycémie remonte rapidement à un taux voisin du chiffre initial.

- Le chiffre des sucres totaux varie peu. Il subit une légère ascension (jusqu'à 127-140 mg. %) sauf quelques exceptions (BARRENSCHEEN, ULGEN) où la montée est beaucoup plus importante (208 mg. % - 160 mg. %).

- Le phosphore inorganique ne subit aucune modification au cours de l'épreuve.

- On n'observe pas d'augmentation de la concentration en acide lactique. EDHEM après ingestion de 50 g. de lévulose à un malade, observe une hausse de la lactacidémie de seulement 11 % au bout de 30' (au lieu de 82 % chez le témoin normal). SACHS rapporte une augmentation de 2 mg. et de 1 mg. % 60 minutes aorès apport de fructose chez deux malades, contre une augmentation de 13 et de 12 mg. % chez deux témoins.

- On n'observe pas de modifications du quotient respiratoire lors de l'épreuve de charge (HEERES et VOS : 0,72 avant ; 0,77 après l'épreuve - SOISALO : 0,73 avant ; 0,79 après l'épreuve).

Ces différentes modifications sanguinesont été observées dans notre cas II, lors des épreuves de charge par voie orale.

- Dans les urines : la fructosurie apparaît : c'est l'élément capital .

La fructosurie est déjà notée dans la ½ heure qui suit l'absorption de fructose. Elle dure en moyenne de 3 à 4 heures. Parfois l'élimination est plus prolongée et du fructose est encore présent dans les 5 à 6 heures après l'administration.

L'étude de la concentration urinaire du fructose dans les différents échantillons montre que celle-ci est maximum lorsque la fructosérie est elle-même maximum. Ceci peut être illustré par le tableau IV ci-joint (EDHEM).

Les épreuves de charge à doses variées ont mis en évidence les faits suivants :

1.- Existence dans quelques cas, d'une lévulosurie pour une absorption minime de lévulose.

5 à 8 g. dans les 3 cas de STEINBERG et ELBERG.

HEERES et VOS, STEINITZ , SILVER REINER , après absorption de 1 g. de lévulose , observent déjà une fructosurie, ce qui,joint à l'existence d'une lévulosurie pour une lévulosémie minime incite à conclure à l'absence de seuil rénal.

2.- Un pourcentage d'élimination urinaire à peu près constant quelle que soit la quantité de lévulose ingérée a été noté par de nombreux auteurs : NEUBAUER : 16 % ; BARRENSCHEEN : 10 % ; ANSCHEL : 13 % ; FISCHER + 10 % ; SNAPPER : 14 % ; HEERES et VOS : 14 % ; SILVER et REINER : 14 % ; STEINITZ entre 8 et 10 % ; STROUSE et FRIEDMAN : entre 7,6 et 9 % ; OSTER : 8 % ; SOISALO : 10 %

Les deux tableaux suivants (V & VI) illustrent ces faits.

TABLEAU IV

EPREUVE DE L'INGESTION DE 50 g. DE LEVULOSE CHEZ UN FRUCTOSURIQUE (EDHEM)

Temps	Volume d'urine	LEVULOSURIE		Sucre sanguin total ‰	Lévulosurie ‰	Glucosémie ‰	Lactacidémie ‰	Hausse en ‰
		Concentration	Elimination					
à jeun		0	0	0,95	0	0,95	0,081	
après 30'	30	20,6	0,62	1,01	0,28	0,73	0,090	+ 11
60'	34	48,0	1,63	1,27	0,42	0,85	0,082	+ 1
120'	78	37,2	2,80	0,70	0,26	0,44	0,084	+ 4
180'	450	4,30	2,02	0,96	0,11	0,85	0,091	+ 12
			7,07 = 14 %					

TABLEAU V

NEUBAUER : 1905

Dose administrée	Fructose éliminé dans les urines en g.	Elimination %
50	8,48	16;9
26 g	4,5	17,3
15,8g	2,6	16,3
7,8g	1,2	15
3,8g	0,64	16

TABLEAU VI

HEERES & VOS 1929

Voie d'administration	Dose gr.	Fructose excrété en gr.	Fructose excrété en %
per os	1	+	+
per os	2	+	+
per os	5	1,04	20,80
per os	50	6,32	12,64
per os (doses fractionnées)	50	7,04	14,80
per os	100	13,58	13,58
per os	142	19,00	13,38
I.V.	1,6	0,23	14,38
I.V.	4	0,41	10,25

Un pourcentage d'élimination voisin de 14 % est également signalé par MARBLE, et SMITH, LENZNER , JACOBSEN , BROMAN.

Ce pourcentage voisin de 14-15 % a été retrouvé dans notre observation II. Après charge en 30 et 50 g. de fructose, en une prise, par voie orale, le sujet élimine 4,63 et 6,92 g. de fructose.

L'excrétion urinaire semble donc être relativement constante. Nous reviendrons sur ce fait.

2.- Epreuves de Charge au Fructose par Voie Veineuse

a.- TECHNIQUE :

Comme pour l'épreuve par voie orale, diverses techniques ont été proposées :

Perfusion I.V. . lente durant 1 heure
. ou brève : en 10', 5' ou quelques minutes.

Le fructose administré en solution à 15 ou 20 % est donné à la dose moyenne de 1 g/kg chez l'adulte et de 0,25 par kg. chez l'enfant. Même recueil d'urine et même prélèvement sanguin que dans l'épreuve par voie orale.

b.- RESULTATS CHEZ LES SUJETS NORMAUX :

- Dans les urines : On observe une élimination urinaire faible de l'ordre de 5 %, parfois de 10 % de la quantité administrée, ceci dans les 2 heures suivant la perfusion.

- Dans le sang :

  - la fructosémie atteint des taux très élevés autour de 80 mg. % ou parfois beaucoup plus important. Le chiffre obtenu est environ la moitié de celui de la glycémie obtenue après une perfusion de glucose aux mêmes doses et à la même vitesse. Le maximum est atteint à la fin de la perfusion, puis on observe une descente rapide jusqu'à la valeur initiale. Ce retour à la normale est obtenu en 40' environ.

- Le glucose vrai subit dans quelques cas une augmentation légère de l'ordre de 18 mg. % vers la fin de la première heure de perfusion. Dans les cas de perfusion rapide , on observe fréquemment une chute initiale modérée de la glycémie qui remonte ensuite lentement à son taux initial.

- Le phosphore inorganique s'abaisse plus rapidement et plus profondément qu'après perfusion de glucose. Lors d'une perfusion d'une heure, cette chute est de l'ordre de 1 mg. % . Elle est maximum à la trentième minute (MILLER), puis, à partir de 90', le taux du phosphore remonte légèrement.

-L'acide lactique subit une augmentation beaucoup plus importante qu'après perfusion de glucose. BEAL note une augmentation de 8,3 à 38,4 mg. % après perfusion de fructose, contre une augmentation de 8,8 à 10,8 mg. % sous perfusion de glucose.

c.- RESULTATS DANS LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE :

- Dans le sang : les modifications essentielles sont :

- Dans le profil de la courbe de fructosémie. Celle-ci après avoir atteint son taux maximum reste elévée et ne retourne que lentement à la normale en 2 heures environ.

- l'absence de diminution du taux des phosphates.

- l'absence de montée de l'acide lactique.

- Il existe une légère chute initiale de la glycémie identique au témoin.

- Dans les urines : La fructosurie est observée dans les deux premières heures qui suivent la perfusion. Elle est parfois plus prolongée. Le pourcentage d'élimination urinaire ne diffère pas sensiblement du pourcentage observé lors de l'épreuve par voie buccale. Il est identique pour SILVER et REINER et HEERES et VOS , il est à peine plus élevé dans les cas de STEINITZ : 11,2 % contre 9 % ; SOISALO : 15,6 % contre 10 % ; LARON : 16 % contre 13 % par voie orale.

Dans notre observation n° I, la fructosémie est maximum à 60 mg. % à la 15' . A la 90', elle est à 4 mg. % et l'on observe encore, pour ce chiffre discret de fructosémie, une fructosurie appréciable (12,2 g. par litre).

3.- Autres Epreuves de Charges

A.- ADMINISTRATION DE PLUSIEURS SUCRES (tableau VII)

- fructose + glucose
- fructose + galactose
- saccharose

On observe une augmentation de la fructosurie , celle-ci étant alors de l'ordre de 19 à 20 % . Il n'existe pas d'élimination urinaire d'autres sucres.

Dans ces cas :

- le fructose sanguin monte plus haut ;
- la glycémie vraie s'élève ;
- l'élimination est majorée et semble plus prolongée , alors que chez le sujet normal, en surcharge combinée, le fructose sanguin ne monte pas et les sucres totaux restent stables.

TABLEAU VII

ADMINISTRATION SIMULTANEE D'AUTRES CARBOHYDRATES

SILVER & REINER , 1934

	% de fructose excrété
50 g. de fructose	12
50 g. de fructose + 50 g. de glucose	21
50 g. de fructose + 50 g. de galactose	21
95 g. de saccharose	19

HEERES & VOS , 1929

	% de fructose excrété
25 g. de fructose + 25 g. de glucose	21,8 total en 6 h.
25 g. de fructose + 25 g. de galactose	17,8 total en 6 h.
96 g. de sucre de canne	31,6 total en 8 h.
50 g. de fructose	12,64

B.- ADMINISTRATION D'INULINE (polysaccharide du fructose)

Dans tous les cas où ce test fut pratiqué, ses résultats ont été négatifs. Il n'a pas été observé de fructosurie.

C.- ADMINISTRATION DE SORBITOL :

PAISSEAU (1942) obtient une lévulosazone à partir du sucre éliminé dans les urines par un sujet fructosurique, après administration de sorbitol, ce qui lui permet de conclure à la transformation de ce polyalcool en fructose dans l'organisme ; ceci fut confirmé par des études expérimentales (BLAKLEY, HERS).

En cas de fructosurie essentielle, on observe après administration de Sorbitol, une élimination de fructose dans les urines, la quantité de sucre éliminé étant moindre que celle obtenue après absorption d'une quantité équivalente de fructose pur (SILVER et REINER, SOISALO, MANGEOT).

Dans notre cas I, après absorption de 9 g. de Sorbitol, 296 mg. de sucre ont été éliminés en 2 heures ; ce sucre donnait toutes les réactions de cétohéxoses. L'étude de la fermentation n'a pas été faite. Chez trois enfants normaux de même âge, après doses identiques, fonction de la surface corporelle, on n'a observé aucune méliturie.

HEERES et VOS administrèrent du sorbose à un sujet fructosurique ; ils obtinrent dans les urines une quantité importante d'un sucre lévogyre, donnant une réaction de SELIVANOFF positive, mais non fermentescible. Ils conclurent que le sorbose est mal utilisé par le sujet fructosurique et est retrouvé comme tel dans les urines.

ADMINISTRATION DE 50 g de D. SORBITOL PER OS (SILVER et REINER 1934)

TEMPS	CONTROLE			FRUCTOSURIQUE			DIABETIQUE		
	SUCRE TOTAL	FRUCTOSE mg %	DEXTROSE mg %	SUCRE TOTAL	FRUCTOSE mg %	DEXTROSE mg %	SUCRE TOTAL	FRUCTOSE mg %	DEXTROSE mg %
Jeûn	110	0	110	80	0	80	180	0	180
1 h.	108	4	104	99	30	69	230	4	226
2 h.	97	4	93	104	35	69	260	0	260
3 h.	95	0	95	82	10	72	250	0	250
Urines		0		3,2 g = 6,4 % de Fructose			6,9 g. de Dextrose pas de Fructose		

III.- AUTRES EPREUVES

1.- ADMINISTRATION DE PHLORIDZINE :

Celle-ci entraîne une glycosurie pure chez le sujet sain et chez le fructosurique au régime restrictif d'hydrate de carbone. Elle n'a pas donné de modifications de la fructosurie chez le fructosurique sous régime normal.

2.- ADMINISTRATION D'INSULINE ET DE FRUCTOSE.

L'insuline ne modifie pas la fructosurie. Toutefois, dans les cas de SILVER & REINER, après 30 U. d'insuline, le pourcentage d'excrétion urinaire de fructose passe de 14,6 % à 6,2 %. Après hypoglycémie induite par l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants, LARON observe également une excrétion urinaire plus petite de 6 % au lieu de 13 %. La courbe du fructose sanguin étant semblable à celle obtenue par l'administration de fructose pur.

3.- ADMINISTRATION D'ADRENALINE ET DE FRUCTOSE.

On observe une fructosémie analogue à celle obtenue par absorption de fructose pur. L'excrétion urinaire est du même ordre également. L'augmentation du sucre sanguin total est nette, due certes à la fructosémie, mais aussi à l'augmentation de la glycémie.

4.- ADMINISTRATION D'EXTRAITS THYROIDIENS, CORTICOSURRENALIENS.

Elle ne modifie pas la fructosurie.

IV.- EPREUVES COMPLEMENTAIRES

1.- LE METABOLISME DU GLUCOSE :

Est normal comme en témoignent le chiffre normal de la glycémie à jeun et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée dont la flèche est normale et qui n'entraîne pas de glycosurie.

2.- LES FONCTIONS HEPATIQUES :

Sont normales tant les tests cellulaires, inflammatoires que de rétention. L'épreuve de galactosurie provoquée est dans les limites de la normale.

Tous ces éléments permettent de différencier la fructosurie essentielle de la fructosurie symptomatique des insuffisances hépatiques.

3.- L'EXPLORATION RENALE :

Lorsqu'elle a été pratiquée, elle s'est révélée normale (urée, clearance à la créatinine, culot urinaire).

Dans quelques observations, une albuminurie est signalée, mais ces cas sont si rares qu'on peut considérer qu'il s'agit seulement d'une coïncidence.

AU TOTAL

Les explorations complémentaires mettent en évidence un trouble isolé du métabolisme du fructose, trouble manifeste seulement lorsque le fructose est fourni dans l'alimentation. Les épreuves de charge objectivant un certain nombre de faits anormaux précis , contribuent à donner une autonomie à cette affection.

Les épreuves de charge sont bien tolérées par le sujet fructosurique et ne donneht lieu à aucun incident.

DIAGNOSTIC DE LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

Le diagnostic peut être envisagé en deux étapes :

1.- Diagnostic de FRUCTOSURIE

2.- Diagnostic de FRUCTOSURIE ESSENTIELLE.

1.- DIAGNOSTIC DE FRUCTOSURIE

C'est envisager le diagnostic différentiel avec les autres mélituries.

1.- Le test à la glucose oxydase est négatif , ce qui permet d'éliminer facilement les glycosuries :

- diabète sucré,
- diabète rénal, qui ne s'accompagne en général d'aucune manifestation clinique ;
- tubulopathies complexes, qui sur le plan clinique réalisent des tableaux variés à symptomatologie riche associant poussées fébriles inexpliquées, soif vive, nanisme avec rachitisme ostéomalacique vitamino-résistant et qui, sur le plan métabolique, comporte dans la forme complète un diabète glucophosphaco-aminé avec acidose rénale et polyurie pitresso-résistante.

2.- Une identification du sucre en cause, autrefois longue et fastidieuse(mesure de l'activité optique, pouvoir de fermentation de la levure, formation d'une osazone), actuellement, facilitée par la chromatographie , permet en précisant qu'il s'agit de fructose , d'éliminer un certain nombre d'affections.

a.- La galactosémie congénitale, anomalie héréditaire à transmission récessive, comporte des manifestations cliniques à début précoce : troubles dyspeptiques, stagnation pondérale, hépatomégalie avec ictère, crisesd'hypoglycémie, cataracte, retard psycho-moteur. Le diagnostic envisagé sur ce tableau clinique et la découverte de galactose dans l'urine sera confirmé par le test

thérapeutique, amélioration par le régime sans galactose, les épreuves de charge au galactose et les recherches enzymatiques mettant en évidence le défaut de galacto-transférase.

b.- Les pentosuries dont il existe deux variétés :

- la pentosurie alimentaire , observée après ingestion excessive de fruits ;

- la pentosurie essentielle : il s'agit d'une maladie familiale à transmission mendelienne récessive (LASKER), plusieurs cas ont été observés dans la même famille. La fréquence de l'affection est assez grande. FISCHER et REINER, en 1930, en retrouvent 78 cas publiés et ajoutent 4 observations personnelles chez l'enfant.

MARBLE estime que l'incidence générale est à 1 pour 1.000 ou 1 pour 4.000 individus. Parmi les cas publiés, on relève une forte proportion d'Israélites d'Europe Centrale.

L'anomalie peut être observée à tous les âges de la vie, de 18 mois à 70 ans dans les observations rapportées. Des cas ont été suivis 25 ans, ce qui permet d'affirmer la permanence du trouble et l'absence d'évolution.

. Sur le plan clinique :

la pentosurie est généralement totalement latente. MARGOLIS signale toutefois un certain nombre de manifestations allergiques ou d'états dépressifs.

. Fait capital :

l'excrétion urinaire de pentose est indépendante de l'alimentation. Elle persiste en quantité sensiblement fixe quelles que soient les modifications apportées au régime, en particulier lors d'apport ou de suppression du pentose de l'alimentation.

. Par ailleurs :

le métabolisme du glucose est normal, la courbe de pentose sanguin chez des pentosuriques est semblable à celle des sujets normaux (FISCHER et REINER).

L'élimination urinaire est faite essentiellement de L xylulose. Il semble que l'origine du trouble réside dans une anomalie du catabolisme de l'acide glycuronique avec bloc au niveau de la transformation de L xylulose en xylitol.

c.- Les lactosuries :

- en particulier, la lactosurie congénitale, dont il existe des formes plus discrètes ou même latentes ; maladie familiale à hérédité récessive qui se manifeste précocement par des troubles dyspeptiques avec stagnation pondérale, associés à un syndrome tubulaire (albuminurie, hyperamino-acidurie).

Dans les urines, la lactosurie est fonction de l'apport alimentaire. L'identification du lactose dans les urines, l'épreuve de surcharge en lactose per os, et l'effet favorable de la suppression du lactose de l'alimentation permettent le diagnostic de cette affection. L'origine du trouble semble être une absence de lactase intestinale qui empêche l'hydrolyse normale de ce sucre et entraîne une absorption anormale au niveau de l'intestin.

- Plus particulières sont :

  . la lactosurie des femmes à la fin de la grossesse et 4 à 5 jours après l'accouchement ;

  . la lactosurie observée chez les prématurés et les nouveaux-nés normaux lors des premières semaines de la vie.

d.- Saccharosuries :

Le saccharose n''étant pas un sucre réducteur, demande, pour être mis en évidence dans les urines, une hydrolyse préalable.

Pour être complet, nous signalons seulement ici diverses formes de saccharosuries :

- Saccharosurie liée à l'ingestion importante de saccharose

- Saccharosurie exogène fonction d'un apport alimentaire parfois minime, liée à une insuffisance en saccharase ou à une perméabilité accrue de la muqueuse intestinale.

- quelques cas de saccharosurie endogène (HOESCH et ELMER) ;

- saccharosurie associée à un retard mental et hernie hiatale : syndrome décrit par MONCRIEFF puis par WOODRUFF, où il est difficile de dire s'il existe des rapports entre les différents éléments de ce syndrome.

e.- Plus rares sont encore :

- les mannoheptulosuries : affection latente observée presque seulement en Amérique, après ingestion massive d'avocats. Le mannuheptulose donne une réaction de SELIVANOFF positive.

- les maltosuries observées chez certains buveurs de bière.

EN PRATIQUE

Etant donné la latence clinique de la fructosurie essentielle, une fois éliminées les glycosuries, le problème se pose uniquement avec les mélituries asymptomatiques , c'est-à-dire pentosuries et formes latentes de lactosuries.

Il faut insister :

sur le fait que les examens systématiques d'urine au réactif glucose-oxydase ne permettent pas de dépister les fructosuries.

II.- DIAGNOSTIC DE FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

DIAGNOSTIC POSITIF

- la latence clinique,
- l'existence d'une fructosurie uniquement alimentaire
- l'absence de perturbations hépatiques ;
- les caractéristiques de l'épreuve de charge au fructose
- le métabolisme normal du glucose

authentifient la fructosurie essentielle et permettent de différencier celle-ci d'autres circonstances où une fructosurie peut s'observer.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1.- LA FRUCTOSURIE ALIMENTAIRE :

Il existe une tolérance maximum pour le fructose chez les sujets normaux, celle-ci est d'environ 100 g. chez l'adulte ou 1,5 g./kg . Lors de l'administration de ces doses, on n'observe pas de fructosurie et seulement quelques traces chez 10 % des sujets normaux.

HETENYI et J. MUELLER ont rapporté chacun un cas de fructosurie transitoire après absorption excessive de raisin et de figues.

2.- LA FRUCTOSURIE DU NOUVEAU-NE :

L'existence de fructosurie, souvent associée à d'autres méllituries a été notée chez le nouveau-né dans les premiers jours de la vie. La fréquence de ces faits est diversement appréciée (HAWORTH).

3.- FRUCTOSURIE LIEE A UNE INSUFFISANCE HEPATIQUE :

Elle n'est pas strictement liée à l'apport alimentaire et s'accompagne d'altérations importantes des épreuves fonctionnelles hépatiques .

Elle a été observée dans les cirrhoses - ictère catarrhal - syphilis hépatique.

Un cas de PAISSEAU concerne un enfant atteint de syphilis congénitale. L'épreuve de galactosurie provoquée est anormale. La lévulosurie disparut après un traitement au sulfarsénol.

JEUNE a observé une fructosurie au cours d'un ictère grave. Lors de l'amélioration, il a assisté à une diminution rapide de la fructosurie, puis à sa persistance à l'état de traces pendant 1 mois, avant sa disparition totale.

La permanence du trouble dans le cas de fructosurie essentielle représente un caractère différentiel de plus entre ces deux variétés de fructosurie.

L'ingestion de fructose avec étude de la fructosurie provoquée a été proposée comme test d'exploration hépatique par STRAUSS avant que la galactosurie provoquée ne soit préconisée par BAUER.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié la lévulosémie après charge en lévulose chez les hépatiques (SNAPPER, V. CREVELD, STEINITZ, STEWART, F. HERBERT, PAISSEAU). Ils ont observé une élévation de la courbe au-dessus de 15 mg. % avec, parfois, pic d'hyperlévulosémie assez important et retour à la normale plus lent que chez les sujets normaux.

ULGEN, dans 3 cas d'hépatite à virus, observe, lors de l'épreuve de charge au fructose, une lévulosémie maximum à 21 et 50 mg. % sans observer de fructosurie appréciable.

4.- FRUCTOSURIE AU COURS DU DIABETE SUCRE :

L'existence d'une fructosurie a été signalée au cours du diabète sucré spécialement au cours des diabètes sévères. La fréquence de ce fait est diversement appréciée selon les auteurs.

STEINITZ lors d'épreuve de charge au fructose, ne trouve de fructosurie que chez les diabétiques à urines alcalines ou présentant une insuffisance hépatique.

L'examen d'urines fraîches, supprimant la possibilité d'une transformation du glucose en fructose du fait de l'alcalinité des urines, évitera ces erreurs de diagnostic.

En fait, de nombreuses études montrent que, chez le diabétique, le métabolisme du lévulose est normal. MILLER, lors de perfusion de fructose à des sujets normaux et diabétiques, observe que chez ces derniers la vitesse de disparition du fructose du sang et l'élimination urinaire sont identiques à celles des sujets normaux. On observe par contre chez les diabétiques après perfusion de fructose, une augmentation marquée du glucose sanguin dont l'importance est proportionnelle à la sévérité de l'affection (MILLER , RENOLD). Cette élévation de glucose sanguin est moindre que celle due à une perfusion identique de glucose ; il en est de même de l'excrétion urinaire d'héxose (glucose + fructose).

5.- INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE.

Fructosurie essentielle et intolérance héréditaire au fructose ont en commun une élimination urinaire de fructose lors l'apport oral de ce sucre. Mais la riche symptomatologie clinique de l'intolérance héréditaire au fructose oppose d'emblée celle-ci à la fructosurie essentielle, dont la latence clinique est totale. Si bien que, sur le plan pratique, le diagnostic entre ces deux affections ne se pose pas.

L'intolérance héréditaire au fructose décrite par CHAMBERS et PRATT , en 1956, FROESCH, PRADER, 1957, a été étudiée récemment par SolangeBONNEFOY. Il s'agit également d'une affection héréditaire transmise par un gêne récessif autosomique. Le début est précoce, fonction de l'introduction dans l'alimentation de substances contenant du fructose .

- sur le plan clinique, on observe : des vomissements, un retard staturo-pondéral, des malaises de type hypoglycémique, une hépatomégalie souvent importante et une albuminurie, une hyperaminoacidurie et une fructosurie parfois minime et intermittente.

- sur le plan biologique : glycémie à jeun, tests de tolérance au glucose et au galactose sont normaux.

  L'épreuve de charge au fructose objective ;

  - une chute brutale, intense, prolongée du glucose sanguin, accompagnée de malaises hypoglycémiques parfois sévères, devant rendre prudent lors de cette épreuve ;
  - une hyperfructosémie plus ou moins importante ;
  - une fructosurie allant de 1 à 10 % de la quantité administrée ;
  - une chute anormalement forte et prolongée du phosphore inorganique du sérum, plus nette lors des épreuves par voie veineuse (la différence pouvant atteindre 2 mg. %) ;
  - parfois, des signes d'atteinte hépatique ou rénale (albuminurie, hyperaminoacidurie).

La suppression du fructose de l'alimentation amène une disparition des signes cliniques dans les formes diagnostiquées précocement. A côté de cette forme grave, existent des formes mineures.

Sur le plan biologique, la différence majeure entre intolérance héréditaire au fructose et fructosurie essentielle est représentée par le profil de la courbe des phosphates. Cet élément a permis à FROESCH et PRADER des hypothèses pathogéniques confirmées ultérieurement par une étude enzymologique qui a montré que l'anomalie dans l'intolérance héréditaire au fructose résidait dans un déficit hépatique en 1 - phosphofructaldolase.

PHYSIOPATHOLOGIE

Après un bref rappel du métabolisme normal du lévulose, nous envisagerons les problèmes physiopathologiques posés par la fructosurie essentielle.

RAPPEL DU METABOLISME DU LEVULOSE

SOURCES

Le lévulose ou fructose est un cétohexose qui constitue, chez l'homme, une part importante des glucides alimentaires.

Les sources sont essentiellement végétales . Il est présent à l'état libre dans la plupart des fruits, le miel. Il peut aussi exister à l'état combiné sous forme de saccharose (holoside unissant une molécule de glucose et une molécule de fructose) dans le sucre de canne ou de betterave, les carottes et les navets, ou sous forme de polyholosides comme le raffinose et l'inuline contenu dans divers tubercules et racines.

Par contre, le lait à l'état pur, la viande, les poissons les oeufs et graisses n'en contiennent pas.

ABSORPTION INTESTINALE

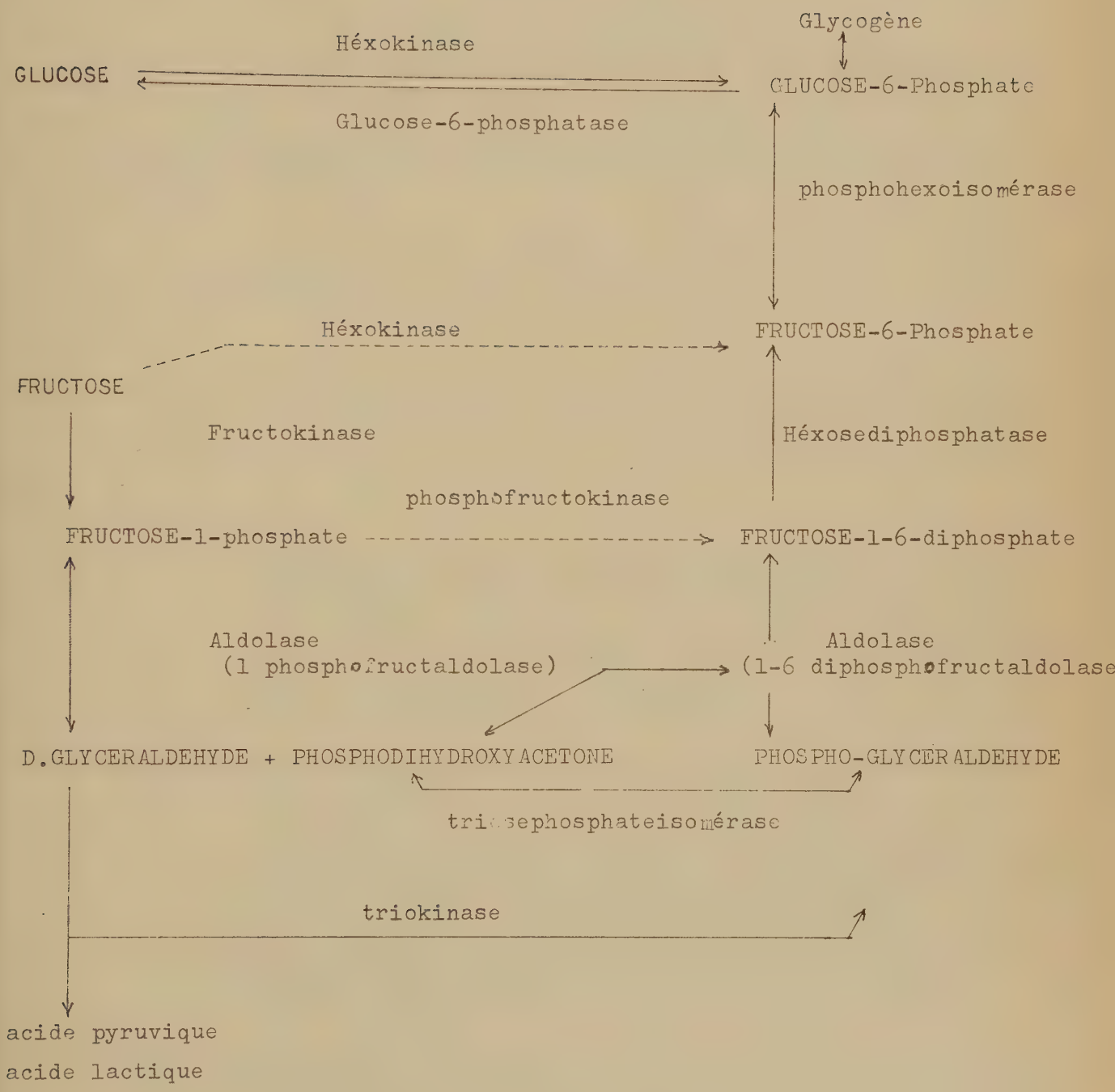
Directement, ou après scission du saccharose , le fructose libre est absorbé passivement par la muqueuse intestinale (CRANE). BOGDANOVE et QUASTEL ont montré que cette absorption n'était pas inhibée par les substances empêchant la phosphorylation.

Une partie du fructose est transformée en glucose par la muqueuse intestinale. Cette transformation représente la seule portion active de l'absorption du fructose.

ETAPES MÉTABOLIQUES

Celles-ci peuvent être envisagées selon les différents tissus :

TABLEAU VIII



A.- LE FOIE :

C'est l'organe principal du métabolisme du fructose :

- la transformation du fructose en glucose,
- la transformation du fructose en glycogène,
- la dégradation du fructose en acide lactique et CO_2

ont été démontrées par des expériences sur des animaux préparés, par des travaux sur coupes de tissus et in vivo grâce au fructose marqué.

Après traversée hépatique, le fructose disparaît plus vite que le glucose.

B.- LA VOIE PRINCIPALEMENT UTILISEE EST LA VOIE FRUCTOKINASIQUE :

Elle nécessite absolument la présence d'A T P et d'ions Mg et K.

1.- La fructokinase hépatique transforme la fructose en Fructose 1 phosphate. Cet enzyme a pour le fructose une affinité très élevée, il est inhibé par le produit de la réaction : le Fructose 1 phosphate et par l'A D P, il n'est pas inhibé par le glucose. Son activité est accrue par la testostérone, la gonadotrophine placentaire, l'hormone de croissance, la thyroxine, la cortisone.

2.- Le fructose 1 phosphate est scindé en 2 trioses par une aldolase : (phosphodihydroxyacétone et D glycéraldéhyde).

Pour [illegible], l'aldolase hépatique n'est pas spécifique et scinde le fructose 1 phosphate et le fructose 1-6 diphosphate. Elle est différente de l'aldolase musculaire qui agit uniquement sur le fructose 1-6 phosphate.

Pour LEUTHARD, cette aldolase est spécifique : c'est la 1 phosphofructaldolase qui agit uniquement sur le fructose 1 phosphate.

3.- Le D-glycéraldéhyde peut :

- soit aboutir à l'acide pyruvique et acide lactique,
- soit être transformé en phosphoglycéraldéhyde, grâce à une triokinase.

4.- Phosphoglycéraldéhyde et phosphodihydroxyacétone (qui est également un métabolite intermédiaire de la dégradation du glucose) sont interconvertibles grâce à la triose-phosphate-isomérase.

5.- Phosphoglycéraldéhyde et phosphodihydroxyacétone peuvent se condenser en fructose 1-6 diphosphate. Cette réaction exige la présence d'une aldolase : la 1-6 diphospho-fructaldolase de LEUTHARD (pour HERS, il s'agit de la même aldolase que celle qui scinde le fructose 1 phosphate).

6.- Le fructose 1-6 diphosphate sous l'action de l'hexose- diphosphatase libère du fructose 6 phosphate (réaction irréversible).

7.- Le fructose 6 phosphate se transforme en glucose 6 phosphate sous l'action de la phosphohexoisomérase.

De là, l'évolution peut se faire vers le glucose ou le glycogène.

II.- LA VOIE ACCESSOIRE EST CELLE DE L'HEXOKINASE .

Elle peut phosphoryler directement le fructose en fructose 6 phosphate. Mais cet enzyme n'est pas spécifique et son action est inhibée par la présence de glucose. Pour que le fructose soit phosphorylé par cette voie, il est nécessaire que sa concentration dans le milieu soit 4 fois supérieure à celle du glucose.

B.- LES MUSCLES :

L'utilisation du fructose par le muscle a donné lieu à des controverses. Quelques auteurs (MILLER, Von ITTALIE) interprètent les différences artério-veineuses des fructosémies comme indiquant une utilisation périphérique.

Cependant les tissus périphériques ne semblent pouvoir utiliser le fructose qu'après transformation préalable en glucose par le foie (HERS 1957). Il semble de même que la plupart du glycogène musculaire provenant du fructose soit formé après conversion préalable du fructose en glucose dans le foie (HERS 1955).

Il existe cependant dans les muscles :

1.- Une hexokinase non spécifique mais qui ne peut utiliser le fructose qu'en l'absence de glucose.

2.- Une fructokinase musculaire mais pourvue de peu d'affinité pour le fructose. Selon HERS (1957) pour une fructosémie de 10 mg.% , la fructokinase hépatique manifeste entièrement son activité et celle du muscle seulement 1/350 de son activité maxima. En tenant compte des poids respectifs des tissus le foie utilise le fructose 20 fois plus vite que les muscles. Le rapport tombe à 10 et à 7 pour des fructosémies de 20 à 30 mg. %. Il atteint 1 pour une fructosémie de 200 mg. % , ceci suggère que la participation des muscles à l'utilisation du fructose puisse acquérir une certaine importance lors des fructosémies élevées.

Cette fructokinase musculaire forme du fructose 1 phosphate. Une phosphofructokinase transforme ce dernier en fructose 1-6 diphosphate. Il existe dans le muscle une 1-6 diphosphofructaldolase, mais il n'existe pas de 1 phosphofructaldolase.

C.- LE CERVEAU :

Le fructose ne semble pas pouvoir être utilisé par le cerveau, celui-ci possède seulement une hexokinase non spécifique inhibée par le glucose.

D.- L'INTESTIN :

Une partie du fructose peut être convertie en glucose lors de l'absorption intestinale comme l'ont suggéré les expériences de BOLLMAN et MAN et confirmé récemment celles de KIYASU et CHAIKOFF sur des anses intestinales perfusées avec du fructose radio-actif. La fraction convertie varie selon les espèces. Elle est estimée , chez l'homme, à 1/6 du fructose apporté (MILLER). Selon CRANE, deux voies sont possibles, la voie hexokinasique inhibée par le glucose et la voie fructokinasique spécifique.

E.- LE REIN :

Joue un rôle important dans la conversion du fructose en glucose, comme l'affirment les expériences de REINECKE et de SALOMON sur le rat. Par mesure des différences artérioveineuses de fructose et de glucose, ils ont observé dans la veine rénale une diminution de la concentration du fructose et une augmentation concordante du glucose. Le pourcentage de la conversion étant de 19 %.

EXCRÉTION URINAIRE

Normalement, il n'y a pas de fructose dans l'urine. Lorsqu'on élève la fructosémie, l'apparition de fructose dans les urines ne se fait qu'à partir d'un certain taux de fructosémie très variable selon les auteurs (MARBLE et SMITH : 11 mg. % ; pour ROSENKRANZ : 40 % et ULGEN : 50 mg.%) ; le seuil rénal du fructose se situe nettement plus bas que le seuil rénal du glucose. Pour H.W. SMITH, chez l'homme, à des concentrations plasmatiques de fructose inférieures à 15 mg . %, le rapport $\frac{\text{Fructose U}}{\text{Fructose P}}$ est inférieur à 1, ce qui implique un mécanisme de réabsorption tubulaire active.

MÉTABOLISME DE L'INULINE

De nombreux arguments plaident contre l'absorption intestinale et la scission en fructose de ce polysaccharide dans l'organisme. LEWIS et FRAENKEL , lors de l'administration de fructose à des chiens recevant de la phloridzine, observent une élévation de la glycosurie qui ne survient pas lors de l'administration d'inuline.

GOUDBERG n'observe pas d'augmentation du quotient respiratoire après ingestion d'inuline, contrairement à ce qui se passe après administration de fructose.

Chez les sujets atteints de fructosurie essentielle, l'ingestion d'inuline a toujours donné des résultats négatifs.

MÉTABOLISME DU SORBITOL

Ce polyalcool subit, dans un premier temps, une oxydation le transformant en fructose comme l'ont montré les études de BLAKLEY. La réaction est catalysée par la sorbitol-deshydrogénase ou cétose-réductase, dont le coenzyme est le D P N. Les recherches personnelles de HERS (1955) réalisées à l'aide de sorbitol radio-actif, confirment que le sorbitol est métabolisé comme le fructose.

Quant au L sorbose, il est phosphorylé en sorbose 1 phosphate par la fructokinase hépatique (HERS 1957) et scindé ensuite en phosphodioxyacétone et L glycéraldéhyde. La fructokinase du muscle phosphoryle le sorbose à la même vitesse que le fructose, c'est-à-dire avec la même minime affinité. La fructokinase est donc appelée CETOKINASE.

PROBLEMES POSES PAR LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

1.- LOCALISATION DU DEFICIT DANS LA FRUCTOSURIE ESSENTIELLE

Un certain nombre d'éléments cliniques et biologiques ont permis d'envisager la possibilité d'un défaut de fructokinase à l'origine du trouble.

1.- La voie héxokinasique, d'ailleurs peu importante puisqu'à l'état physiologique inhibée par le glucose, est normale. En effet, celle-ci transforme le fructose en fructose 6 - phosphate, qui est un chaînon obligatoire de tout le métabolisme glucidique ; or, le métabolisme du glucose est normal (l'épreuve d'hyperglycémie provoquée met en évidence une flèche normale et n'entraîne pas de glycosurie).

2.- La voie principalement utilisée pour le métabolisme normal du fructose est la voie fructokinasique ; celle-ci semble troublée.

a.- Lors des épreuves de charge au fructose chez les sujets atteints de fructosurie essentielle, on n'observe pas de chute de la phosphorémie alors que, chez les sujets normaux, la diminution est de l'ordre de 1 mg. % après apport de fructose. Cet élément est capital, il suggère une anomalie de la phosphorylation.

Il est à noter, par contre, que dans l'intolérance héréditaire au fructose , cette chute de la phosphorémie est très importante (de l'ordre de 2 mg. % ou plus) ; il y a une formation normale de Fl-phosphate

b.- Cette absence de formation de Fl-phosphate explique l'élévation de la fructosémie dans la fructosurie essentielle.

Les dosages de fructose sanguin peuvent être effectués soit par calcul de la différence entre les corps réducteurs totaux (méthode de HAGEDORN - JANSEN, NELSON)

et la glycémie vraie (glucose - oxydase) mais cette méthode n'est pas précise, soit par la méthode de ROE, plus exacte, basée sur la réaction de SELIVANOFF.

Les méthodes habituellement employées dosent le fructose libre, le dosage du F1 phosphate nécessite des procédés spéciaux de déféca - tion. Nous avons employé ici une technique qui précipite tous les héxoses-phosphates; les chiffres de fructosémie obtenus sont donc des chiffres de fructose libre.

Dans l'intolérance héréditaire au fructose, l'élévation de la fructosémie est très variable; elle pourrait être fonction d'une inhibition de la fructokinase par des concentrations élevées de F1 - phosphate (BONNEFOY).

c.- L'accumulation de fructose libre explique l'absence de symptomatologie propre à la fructosurie essentielle. En effet, l'augmentation du fructose libre sanguin, comme celle de galactose, n'est pas toxique; seules leurs formes phosphorylées se comportent comme des toxiques et sont responsables des lésions rénales et hépatiques observées dans l'intolérance héréditaire au fructose comme dans la galactosémie congénitale.

d.- L'administration de sorbitol à des sujets fructosuriques entraîne une élimination de sucre dans les urines (ANSCHEL, SOISALO, SILVER et REINER, PAISSEAU). Le premier temps : oxydation du D-sorbitol en fructose se fait facilement mais celui-ci est retrouvée en partie dans les urines.

Dans notre observation 1, après administration de sorbitol, nous avons mis en évidence dans les urines un sucre donnant toutes les réactions des cétoses; l'étude de la fermentation n'a pas été faite. Chez trois enfants normaux, l'administration de doses équivalentes de sorbitol s'est révélée entièrement négative.

L'administration de sorbose à un sujet fructosurique entraîne une élimination importante de sorbose dans les urines, or celui-ci est à l'état normal phosphorylé en sorbose - 1 - phosphate par la fructokinase hépatique dite encore cétokinase (HERS, 1957).

Ces arguments plaident en faveur d'un déficit en cétokinase. On a essayé de montrer que ce trouble était isolé, mais les explorations tentées semblent de peu de valeur. Le fructose 1-6 diphosphate administré per os en particulier (CANTONI) peut se trouver modifié dans le tube digestif et les résultats obtenus ne permettent pas de conclusion.

Seuls, les dosages enzymatiques permettent de confirmer l'hypothèse d'un défaut de fructokinase. Ceux-ci viennent d'être récemment réalisés par SCHAPIRA (Journées de Pédiatrie, 1962) qui, sur un fragment de foie prélevé par biopsie faite chez un jeune homme atteint de fructosurie essentielle, a trouvé un taux nul de fructokinase.

Nous n'avons pu vérifier ce fait chez nos deux sujets. La latence clinique totale de l'affection rendait difficile de proposer cette biopsie chez ces deux enfants en excellente santé.

II.- Probleme de l'Existence d'un Seuil Renal dans la Fructosurie Essentielle

La rapidité d'utilisation du fructose explique les difficultés de maintenir un taux de fructosémie constant en vue de déterminer avec précision le seuil rénal du fructose chez le sujet normal.

Celui-ci est plus bas que celui du glucose. Il est chiffré à 11 mg. % par MARBLE et SMITH chez le sujet normal ; 40 mg. % par ROSENKRANZ, autour de 50 mg. % par ULGEN. Ce dernier chiffre ayant été obtenu lors de surcharge en fructose per os , chez des sujets présentant une hépatite à virus, sans que survienne de fructosurie.

Cependant, dans la fructosurie essentielle :

- une fructosurie a été observée après administration de 1 g. de fructose ;

- l'existence de fructosurie a été notée même pour des taux minimes de fructosémie (SNAPPER, HEERES et VOS, ULGEN, CANTONI). Ceci a permis de conclure à un abaissement du seuil rénal au fructose dans la fructosurie essentielle, ou même à une absence complète de seuil.

EDHEM a étudié la clearance au levulose et à la créatinine ; chez son malade fructosurique, le lévulose s'est comporté comme la créatinine, donc a été filtré et non réabsorbé ; il conclut qu'il s'agit d'une lévulosurie sans seuil.

ULGEN, devant la différence entre le seuil rénal chez les hépatiques et les fructosuriques (excrétion dhez ces derniers de fructose pour une fructosémie presque normale) suggère qu'à côté d'une anomalie des anzymes hépatiques de la phosphorylation, existe une anomalie des enzymes qui couplent le lévulose à l'acide phosphorique pour la réabsorption au niveau des tubes contournés.

Cette hypothèse de défaut de phosphorylation au niveau du tubule rénal a été reprise par CANTONI ; il se demande même s'il ne faudrait pas voir là la cause de la fructosurie essentielle , qui serait alors une maladie analogue au diabète rénal, et on pourrait, dit-il, parler d'une lévulosurie rénale. .

On pourrait peut-être envisager que, dans la fructosurie essentielle, existerait un déficit en fructokinase rénale expliquant le défaut de phosphorylation et donc l'abaissement du seuil rénal.

- Dans notre cas I :

Nous avons étudié la courbe de disparition du fructose du sang après administration intraveineuse de fructose. Nous avons exprimé celle-ci sur papier semi-logarithmique, le temps en abcisse en expression arithmétique, la concentration en ordonnée en expression logarithmique. Les points se situent sur une ligne droite, ce qui signifie que la disparition du fructose du milieu intérieur dépend d'un seul facteur, en l'occurence la concentration de fructose.

Les systèmes de reprises et d'élimination restent donc invariables au cours de l'épreuve, aussi bien l'activité enzymatique que l'élimination urinaire.

Le seuil rénal, dans ce cas, peut être évalué inférieur à 4 mg. % . Le calcul effectué à partir de cette courbe montre que le % de fructose disparaissant du milieu extra-cellulaire par minute est $\frac{0,693}{18 \text{ (étant la ½ vie)}} = 3,85\ \%$ (1).

III.- Problème du Pourcentage Constant d'Elimination Urinaire

De nombreux auteurs ont signalé que quelle que soit la quantité de fructose administrée, une partie seulement est éliminée dans les urines : cette partie représentant un pourcentage constant, de l'ordre de 10-15 %.

L'hypothèse de NEUBAUER, reprise par HEERES et VOS et d'autres auteurs, était que normalement la plus grande partie du fructose était stockée dans le foie, sous forme de glycogène et que seulement 20 % environ était oxydé directement. Cette oxydation faisait défaut dans la fructosurie essentielle, expliquant l'absence d'ascension du quotient respiratoire et de l'acide lactique, et l'élimination urinaire de fructose.

N.B. - Le seul travail utilisable pour un calcul identique chez le sujet normal est celui de BANERJEE et coll. Nous avons eu l'extrême surprise en calculant le pourcentage de fructose disparaissant du milieu extra-cellulaire par minute, à partir des chiffres donnés par cet auteur, de constater que ce pourcentage était strictement identique : 3,85 %. Nous nous contenterons de signaler simplement ce fait qui nous paraît de grand intérêt et mériterait d'être vérifié ultérieurement.

Les connaissances actuelles du métabolisme du fructose ne permettent pas de confirmer les idées de NEUBAUER.

En fait, le problème reste obscur et, entre autres hypothèses, on peut actuellement suggérer :

- soit qu'il existe un déficit partiel en fructokinase ;

- soit que des voies métaboliques accessoires entrent en jeu :

  a.- Une de celles-ci pourrait être représentée par l'héxokinase ; un argument serait que dans quelques cas, on obtient une diminution de la fructosurie lors d'hypoglycémie induite par l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants (LARON, 6 % au lieu de 13 %) ; la chute de la glycémie favoriserait l'action de l'héxokinase, normalement inhibée par le glucose ;

  b.- La fructokinase musculaire, elle-même, pourrait jouer un rôle. HERS a montré que normalement la fructokinase musculaire a peu d'affinité pour le fructose, son activité est plus grande à fructosémie élevée.

Le pourcentage de fructose éliminé dans les urines est plus grand lors de l'administration simultanée de plusieurs sucres, seules des hypothèses sont actuellement possibles.

1.- Faut-il voir là une inhibition plus importante de l'héxokinase par l'hyperglycémie induite ? En faveur de cette hypothèse, rappelons simplement les résultats obtenus par LARON : lors d'une charge en fructose seul, il obtient une fructosurie de 13 % ; lors d'une charge en fructose et glucose, une fructosurie de 21 % ; lors d'une charge en fructose seul et administration de Glucagon, il observe une fructosurie de 11 % seulement, l'hyperglycémie ayant été , dans ce dernier cas, moins prolongée et moins élevée que lors de la charge combinée en fructose et glucose.

2.- Lors de la réabsorption tubulaire pourrait intervenir un mécanisme de compétition entre les différents sucres dans le processus de phosphorylation. Le glucose serait réabsorbé préférentiellement et le fructose excrété en plus grande quantité.

CONCLUSIONS

- La fructosurie essentielle est une anomalie du métabolisme du fructose.

- Il s'agit d'une maladie rare. D'une revue de la littérature, nous avons relevé 65 cas de fructosurie es - sentielle authentique antérieurement publiés, auxquels nous ajoutons deux cas personnels observés chez l'enfant.

- L'affection est héréditaire, transmise par un gène récessif autosomique.

- Sur le plan clinique, la fructosurie essentielle est totalement latente. Aucun des signes cliniques par - fois signalés n'est rencontré avec une fréquence suffisante pour avoir une valeur symptomatique. Sauf quelques cas manifestés par une polyurie ou une polydipsie, la maladie est généralement dé - couverte lors d'un examen systématique d'urine.

Pour déceler la fructose, cet examen devra être pratiqué avec un réactif chimique mettant en évidence un pouvoir réducteur, et non à l'aide de la glucose-oxydase qui réè vèle seulement le glucose.

- Sur le plan biologique : l'existence d'une fructosurie est l'élément diagnostic capital. Elle apparait après apport alimentaire de fructose. Les urines à jeun et lors d'un régime ne comprenant ni fructose, ni saccharose ne contiennent pas de sucre.

- Les épreuves de charge au fructose par voie orale ou intraveineuse objectivent :

dans le sang : une modification de la fructosémie, qui, nulle à jeun, subit une élévation importante et prolongée,

peu de modification du glucose sanguin,

une absence de diminution du taux du phosphore inorganique,

une absence d'ascension de l'acide lactique.

dans les urines : l'existence d'une fructosurie qui, quelle que soit la dose administrée, est généralement de l'ordre de 10 à 14 ‰,

par ailleurs, le métabolisme du glucose est normal,

les épreuves hépatiques sont normales.

La fructosurie essentielle se sépare donc totalement sur le plan clinique et biologique de l'intolérance héréditaire au fructose.

L'affection semble due à un défaut enzymatique au niveau de la transformation du fructose en fructose - 1 - phosphate. L'élévation sanguine de fructose pur non toxique explique la latence clinique. L'enzyme déficient est, comme semblent l'avoir montré des dosages enzymatiques récents, la fructokinase hépatique encore appelée cétokinase.

Il existe par ailleurs, dans la fructosurie essentielle, un abaissement du seuil rénal pour le fructose. Nous avons nettement retrouvé ce fait dans l'observation où nous l'avons étudié. Cet élément rénal, qui pourrait peut-être être lié à un déficit enzymatique, joue vraisemblablement un rôle important dans la physiopathologie de l'affection.

Le pronostic de la fructosurie essentielle est excellent. Aucune restriction alimentaire particulière ne semble nécessaire.

Vu et permis d'imprimer :

Le RECTEUR

de l'ACADEMIE DE PARIS :

J. R O C H E

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

L. B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE :

M. L E L O N G

BIBLIOGRAPHIE

+ I.- ADLER O. - Die Laevulosurien. Arch. f. d. ges. physiol. I9II - I39, 93-I30

+ 2.- ANSCHEL N. - Untersuchungen ueber den Zuckerstoffwechsel an einem Fall von spontaner Laevulosurie. Klin. Wschr. I930 - 9, I400

3.- BANERJEE S., BHADURY J.N. - Utilization of glucose and fructose in different diseases. Am. J. med. science, I96I - 24I, 727-73I

+ 4.- BARRENSCHEEN H.K. - Ueber fructosurie. Biochem. Ztschr. I922 - I27, 222

5.- BEAL J.M., SMITH J.L. et FROST P.M. - Studies in the utilization of fructose administred intravenously in man. Surgery, I953 - 33, 72I-730

6.- BEAL J.M., SMITH J.L. - The metabolism of fructose in man. Surgery, I954 - 36, 243-255

7.- BENARD H., RAMBERT P. - Métabolisme du fructose. Path et Biol. (S. des H. Paris) I959 - 7, I08I-I087

8.- BERNHEIM M., FRANCOIS R. et RUITTON-UGLIENGO. Les méliuries non diabétiques chez l'enfant (Rapport). XVè Congrès des Pédiatres de Langue française. Marseille 23-25 Mai I955.

9.- BLAKLEY RL. - The metabolism and antiketonic effects of sorbitol. Sorbitol dehydrogenase. Biochm. J. I95I - 49, 257-27I

+ Cas authentique de Fructosurie essentielle.

+ IO.- BLATHERWICK N.R. cité par SACHS. -
The practitioner's Library of medecine and Surgery New York D. Appleton Century compagny inc. I938 - I3, 264

II.- BOGDANOVE E.M., BARKER S.B. - Effect of phlorizin on intestinal absorption of glucose, galactose, fructose, mannose and sorbose.
Proc. soc. exp. Biol. med. I950 - 75, 77

I2.- BOLLMANJ.L., MANN F.C. - The physiology of the liver.
The utilization of fructose following complete removal of liver.
Am. J. Physiol. I93I - 96, 683-695

I3.- BONNEFOY S. - L'intolérance héréditaire au fructose.
Thèse Lyon I96I.

+ I4.- BRODERSEN C.P., cité par LASKER. -
Zur kenntnis der chronische tabaksuergiftung und der Laevulosuria. Inaug. dissert. Kiel. Schmidt et Klaunig, I903.

+ I5.- BROMAN B. - Essential fructosuria. Report of a case.
Acta paediatrica, I949, suppl 75, 83-88

+ I6.- CANTONI M. KLINGER R. - Sulla Levulosuria essenziale infantile. A proposito di un caso clinico.
Minerva med. I957, 48, I092-I095

I7.- CHAMBERS R.A., PRATT R.T.C. - Idiosyncrasy to fructose.
Lancet I956, 2, 340

I8.- CORI GT. , OCHOA S., SLEIN M.W., CORI C.P. -
The metabolism of fructose in liver. Isolation of fructose I-phosphate and inorganic pyrophosphate. Biochim. et Biophys. acta I95I - 7, 304

I9.- CRANE R.K. - Intestinal absorption of sugars. Physiological Reviews, I960 - 40, 789-825

20.- CZAPEK F. - Eine Seltene form von diabetes mellitus. Prag. med. Wchnschr. I876 - I, 245-265

2I.- DEBRE R., MARIE J., SERINGE Ph., MERSON Y.O. - Lévulosurie transitoire chez un nourrisson. Bull. et mem. soc. med. Hop. Paris I938 - 54, 537-54I

+ 22.- EDHEM, ERDEN F., STEINITZ K. - Etudes sur un cas de lévulosurie essentielle. Acta med. Scandin. I938 - 97, 455-472

23.- ELMER S., GAIS M.D. - Non glucose melituras. New York State J. med. I96I - 2794-2805

+ 24.- EXTON W. - Differential diagnosis of conditions associated with sugar excretion. New York State J. med. I936 - 36, I545

25.- FALK W. - Beitraege zum frucktose stoffwechsel bei Kindern. Ann. paed. I955 - I84, 3I9-35I

+ 26.- FISCHER A. - Ein Fall von isolierter spontaner Laevulosurie im Kleinkindesalter Jahrb. f. Kinderh. I93I - I3I, 34I

27.- FISCHER A. E., REINER M. - Pentosuria in children with Laboratory date on four cases. Am. J. Dis. child. I930 - 40, II93-I207

28.- FOIS A., VEDOVINI F., MARINELLO E. - Intoleranza congenita al lattoso. Acta paediatr. Lat. I960 - I3, 596-609

29.- FRIEDHANDLER L., QUASTEL J.H. - Absorption of sugars from isolated surviving intestine. Arch. Biochm. Biophys. I955 - 56, 4I2-422

30.- FROESCH E.R., PRADER A., LABHART A., STUBER H.W., WOLF H.P.- Die hereditaere fructoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale stoffwechselstoerung. Schweiz. Med. Wochensch, I957 - 87, II68-7I

31.- FROESCH E.R., PRADER A., WOLF H.P., LABHART A.
Die hereditaere fructose intoleranz, Helvet. Paediat. Acta, 1959, 14, 99 - 112

32.- GOUDBERG, cité par HEERES et VOS

33.- HAWORTH J.C. - Sugars in the blood and urine of children following the ingestion of disaccharides Archiv. of dis.in childhood, 1960,35,552-560

+ 34.- HEERES P.A., VOS H. - Fructosurie. Report of a case. Archi. Int. Med., 1929, 44, 47-64

35.- HERS H.G. - La fructokinase du foie. Biochem. et Biophys. acta, 1952, 8, 416

36.- HERS H.G. The conversion of fructose 1 C_{14} and sorbitol 1 C_{14} to liver and muscle glycogen in the rat.
J. Biol. chem. 1955, 214, 373-381

37.- HERS H.G. - Le métabolisme du fructose. Thèse d'agrégation à l'enseignement supérieur. Edit. Arscia. Bruxelles - I957.

38.- HERS H.G. - Recents developments in the biochemistry of glycogen storage diseases and of fructose intolerance. Chemisch weekblad. I96I - 57, 437

39.- HETENYI - Zum Kohlenhydratstoffwechsel der Leberkranken. Die alimentaere Laevulosurie. Deutsch med Wochschr. I922 - 48, I200

40.- HSIA D.Y. - Inborn errors of metabolism. Chicago Year book publishers - I959 - p. I29

4I.- HUBER J., LIEVRE J.A., NERET, ILLAIRE -
Sur un cas de lévulosurie.
Bull. et mem. soc. med. Hop. Paris I938 - 54, 560-563

42.- HUBERT J., LIEVRE J.A., LAJOUANINE P., MEUNIER P. - Sur un cas de lévulosurie passagère. Bull. Soc. Ped. Paris I939 - 37, 436-438

+ 43.- JACOBSEN N. - Levulosuria. A study of two cases in brothers. Am. J. med. Sc. I940 - 200, 304-3I0

44.- JEUNE M., CHARRAT A., COTTE J. - Fructosurie au cours d'un ictère grave traité par la cortisone. Lyon médical I958 - 28, 35-40

45.- JEUNE M. - Sur un cas de lactosémie congénitale. Pédiatrie I960 - I5, 4II-4I9

46.- KAYE R., WILLIAMS M.L., BARBERO G.- A comparative study of the metabolism of glucose and fructose in infants. Am. J. dis. child. I957-93,85-86

47.- KIYASU J.Y., CHAIKOFF IL. - On the manner of transport of absorbed fructose. J. Biol. chem. I957 - 224, 935-939

48.- KOENINGSFELD H. - Zur Klinik und Pathogenese der Laevulosurie beim diabetes mellitus. Ztschr. f. Klin. med. I9I0 - 69, 29I

49.- KUELZ E. - Ueber das Vorkommeneiner Linksdrehenden wahren zuckerart in Harm. Ztschr. f. Biol. I890 - 27, 228

50.- LARCELET G.N. - La lévulosurie pure. Thèse Paris, I939 .

+ 5I.- LARON Z. - Essential benign fructosuria. Arch. of disease in childhood - I96I - 36, 273-277

+ 52.- LASKER M. - Essential fructosuria. Human biology , I94I - I3, 5I-63.

+ 53.- LENZNER A.R. - Fructosuria. Report of a case. Ann. of. int. med. I956 - 45, 702-706

+ 54.- LEPINE R. et BOULUD - Sur un cas de diabète lévulosurique. Rev. de med. Paris I904 - 24, 185

55.- LEUTHARDT F., PRADER A. - Disturbi ereditari del metabolismo del fruttosio. Minerva medica I960 - 5I, 935

56.- LEUTHARDT F. - Der stoffwechsel der fructose. Schw. med. Wschr. I960 - 90, 455-459

+ 57.- LEVINE - Clinical conference on metabolic problems (Michael Reese Hospital). Essential fructosuria. Metabolism clinic. and experim. I954 - 3, 82-87

+ 58.- LEVY J., JERUSALEM M.D. - Un cas de lévulosurie. Harefuah I953 - 44, 78

59.- LEWIS et FRAENKEL, cité par HEERES et VOS.

+ 60.- LINNEWEH - Ueber Laevulosurie. Dtsch. med. woch. I936 - I5, 6I7

6I.- LION A. - Zur Frage des gleichzeitigen Auftreten von Fructzucker und Traubenzucker im Harn. Munchen med. Wchnschr. I903 - 50, II05

+ 62.- MARBLE A., SMITH R. - Essential fructosuria. JAMA I936 - I06, 24

+ 63.- MARBLE A. - The diagnosis of the less common meliturias. Med. clin. N. Americ. I947 - 3I, 3I3

64.- MARGOLIS J.I. - Chronic pentosuria and migraine. Am. J. m. Sc. I929 - I77, 348

65.- MARIE Pierre, ROBINSON R. - Sur un syndrome clinique et urologique se montrant dans le diabète lévulosurique et caractérisé par un état mélancolique avec insomnie et impuissance. Bull. et mem. Soc. med. Hop. Paris I897 - XIV, 862-870

66.- MAY R. - Cité par SACHS. Deutsch. arch. f. Klin. med. I896 - 57, 279

67.- MENDELOFF AI., WEICHSELBAUM TE. - Role of the human liver in the assimilation of intravenously administred fructose. Metabolism clinical and Experimental I953 - 2, 450-458

68.- MILLER M., WILLIAM R., DRUCKER J.E., OWENS J.E. -

Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects. The J. of Clin. investig. I952 - 31, II5-I25.

69.- MILLER M., GRAIG J.W., DRUCKER W.R., WOOdWARD H. -

The metabolism of fructose in man. Yale J. of Biol. med. I956 - 39, 335-360

+ 70.- MORACZEWSKI von W. - Ein Beitrag zur Kenntnis der Laevulosurie. Ztsch. f. Klin. med. I907 - 64, 503

+ 7I.- NEUBAUER O. - Zur Kenntnis der Fructosurie. Munchen med. Wchnschr. I905 - 52, I525.

72.- ORSINI M., STOJA T. - Comportamento della glicemia, fruttosemia, glucosemia dopo carico orale di fruttosioe saccarosio nel bambino normale. Arch. ital. di ped. e puer. Vol. XV, fas II, p. I22-I53.

+ 73.- OSTER K. - Blutzucker Untersuchungen in einem Fall von Laevulosurie. Monatschr. f. Kinder I936 - 67, I55.

+ 74.- PAISSEAU G., FERROIR J., MANGEOT A. -

Un cas de lévulosurie chez l'enfant. Bull. mem. Soc. Hop. Paris I937 - 53, I00I-I007.

75.- PAISSEAU G., Mme BUCHMANN - Diabète lévulosurique. Bull. Soc. Ped. Paris I940 - 6I3-620.

76.- PAISSEAU G., HAZARD R., FERROIR J., Mme BUCHMANN.

I.- Etude de la lévulosémie chez quelques sujets normaux, diabétiques, lévulosuriques et ictériques. Presse Médicale Paris I942 - 7-8, 73-75.

2.- La lévulosurie. Presse médicale Paris I942 - 22, 265-268.

77.- PRADER A., RENOUX M. - Les fructosuries. L'Hôpital (Paris) I958 - mars, 235-238.

78.- REINECKE R.M. - The kidney as a locus of fructose metabolism. Am. J. Physiol. I944 - I4I, 669-676.

+ 79.- RIVOIRE R., BERMOND A. - Un cas de lévulosurie. Bull. mem. Soc. med. Hop. Paris I938 - 54, I049-I05I.

+ 80.- ROSENKRANZ A. - Fructosestoffwechsel bei essentieller fructosurie. Klinische wochenschrift . I960 - 38, I090-I093.

8I.- ROSIN H., LABAND L. - Ueber spontane Laevulosurie und Laevulosaemie. Ztschr. f. Klin. med. I902 - 47, I82.

82.- RYNBERGEN H.J., CHAMBERS W.H., BLATHERWICK N.R. - Respiratory metabolism in fructosuria. J. Nutrition I94I - 2I, 553-564.

+ 83.- SACHS B., STERNFELD L., KRAUS G.- Essential fructosuria; its pathophysiology. Am. J. of dis. of child. I942 - 63, 252-269.

84.- SALOMON L.L. et coll. - Renal conversion of fructose to glucose. Am. J. Physiol. I96I - 200, 87I-877.

85.- SCHAPIRA F. - Journées pédiatriques I962 (Pr. Debré) à paraître.

+ 86.- SCHLESINGER W. - Zur Klinik und pathogenese des Laevulose-diabetes. Arch. f. exper. path. u. pharmakol. I903 - 50, 273-293.

+ 87.- SEEGEN J. - Ein Fall von Levulose in diabetischem Harn. Centralbl. f. d. med. Wissench. I884 - 22, 753-757.

+ 88.- SILVER S., REINER M. - Essential fructosuria. Report of three cases with metabolic studies. Arch. int. med. I934 - 54, 4I2-426.

89.- SLEIN M.W., CORI G.T., CORI C.F. - A comparative study of hexokinase from yeast and animal tissues. J. Biol. chem. I950 - I86, 763-780.

90.- SMITH H.W. - The kidney. Oxford university Pres. New York I95I.

+ 9I.- SNAPPER I., GRUENBAUM A., VAN CREVELD S. - Ueber fruktosurie. Arch. f. Verdauungs Kr. I926 - 38, I.

+ 92.- SOISALO P. - Ueber die essentielle fruktosurie. Acta soc. med. fenn. duodecim. I933 - BI4, I-50.

93.- STANBURY J.B. - The metabolic Basis of inherited Diseases. Mc Graw, Hill Book Co chap V, p I44-I55.

+ 94.- STEINBERG S., ELBERG W. - Die Klinik des Laevulose Diabetes als Beweis einer isolierten schaedigung der fructogen-Bilden den Funktion der Leber. Klin. Wchnschr I925 - 4, 2399.

+ 95.- STEINITZ H. - Stoffwechseluntersuchungen bei Fructosurie Deutsches Arch. Klin. Med. I93I - I7I, 40I.

+ 96.- STEINITZ H. - Untersuchungen zur Pathologie des Fruktosestoffwechsels. Reine Fruktosurie bei Geschwistern Diabetes und Fruktose-stoffwechsel. Gastroenterologia I939 - 64, 334.

+ 97.- STROUSE S., FRIEDMAN J.C. - Levulosuria. Arch of int. med, I9I2 - 9, 99.

+ 98.- TRIVETTE D., ANDERSON K. - Essential fructosuria in two siblings. Am. J. Dis. child. I948 - 75, 88-9I.

+ 99.- ULGEN T. - Drei Faelle von essentieller Laevulosurie. Istanbul Contrib. Clin. Sci. - I952/53, 2, 286.

I00.- VAN ITTALIE B., MORGAN Mc et coll. - Peripheral assimilation of fructose in man. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) I953 - 84, 7I3-7I5.

+ I0I.- VAN LOOKEREN, CAMPAGNE - Essential levulosuria. Maandschr v. Kindergeneesk I936 - 5, 335-343.

I02.- WEILL J., GOROUBEN J.Cl. - Les mélituries de l'enfant. Presse médicale I96I - 69, 278-280.

I03.- ZIMMER K. - Levulose im Harn eines Diabetikers. Dtsch. med. wschr. I876 - 2, 329-332.